REAKTIONEN
MIT α -LITHIIERTEN ISOCYANIDEN

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Peter Böhme
aus Wildemann

Göttingen 1974

REAKTIONEN MIT α -LITHIIERTEN ISOCYANIDEN

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Peter Böhme
aus Wildemann

Göttingen 1974

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

D 7

Referent: Prof. Dr. U. Schöllkopf

Korreferent: Prof. Dr. W. Lüttke

Tag der mündlichen Prüfung: 2.5.74

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Prof. Dr. U. Schöllkopf im Institut für Organische Chemie der Universität Göttingen durchgeführt.

Meinem verehrten Lehrer möchte ich für die Themenstellung sowie für zahlreiche Anregungen danken.

Teil I Homologisierung
cyclischer Ketone

Teil II Imidazolinsynthesen

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534922_0027

Inhaltsverzeichnis

Seite

Theoretischer Teil

A. Einleitung und Problemstellung 1

Teil I

Homologisierung cyclischer Ketone

B. Bekannte Verfahren zur Homologisierung cyclischer Ketone 4

1. Synthese von 1-(1-Aminomethyl)cycloalkanolen 6

2. "Isocyanid - Verfahren" zur Darstellung von 1-(1-Aminoalkyl)cycloalkanolen 7

C. 1-(1-Hydroxycycloalkyl)alkylisocyanide 9

1. Darstellung der 1-(1-Hydroxycycloalkyl)-alkylisocyanide 9

2. Charakterisierung der 1-(1-Hydroxycycloalkyl)alkylisocyanide 11

D. Synthese eines Vergleichspräparates 12

E. 1-(1-Aminomethyl)cycloalkanole 14

1. Darstellung der 1-(1-Aminomethyl)cycloalkanole 14

2. Charakterisierung der 1-(1-Aminomethyl)-cycloalkanole 14

F. Zum Mechanismus der Tiffeneau - Demjanov - Umlagerung 15

G. Umlagerungsversuche 20

1. 1-(1-Hydroxycycloalkyl)alkylisocyanide als Ausgangsstoffe (Eintopf - Verfahren) 20

Seite

2. 1-(α-Aminobenzyl)cycloalkanole als Ausgangsverbindungen 20

3. Charakterisierung der Umlagerungsprodukte 22

4. Diskussion der Umlagerungsversuche 23

Teil II

Imidazolinsynthesen

H. Imidazoline 26

I. Synthesen von 2-Imidazolinen 28

K. 2-Imidazoline aus Azomethinen und Isocyaniden 29

L. Reaktionen von Methylisocyanid mit Azomethinen 31

1. Darstellung von 1,5-disubstituierten und 1,5,5-trisubstituierten 2-Imidazolinen 31

a) "Alkalische Aufarbeitung" 31
b) "Neutrale Aufarbeitung" 31

2. Charakterisierung der 1,5-disubstituierten und 1,5,5-trisubstituierten 2-Imidazolinen 34

M. 1,2,5-substituierte 2-Imidazoline 36

N. 1,4,5-substituierte 2-Imidazoline 37

1. Darstellung von 1-Cyclohexyl-4,5-diphenyl-2-imidazolin 37

2. Charakterisierung von 1-Cyclohexyl-4,5-diphenyl-2-imidazolin 37

3. Reaktion von Benzylisocyanid mit Benzophenonanil 40

Zusammenfassung 43

Seite

Experimenteller Teil

A. Allgemeines 44

B. Darstellung der Ausgangsverbindungen 45

1. Isocyanide 45

2. n-Butyllithium 45

3. Azomethine 45

C. Apparatives 45

D. 1-(1-Hydroxycycloalkyl)alkylisocyanide 46

1. (3-Hydroxy-4(8)-p-menthen-3-yl)-methylisocyanid 46

2. (1-Hydroxy-2,3,4-trihydronapht-1-yl)-methylisocyanid 46

3. (2-Hydroxybornan-2-yl)methylisocyanid 47

4. 1-(1-Hydroxycyclopentyl)-3-methoxy-n-propylisocyanid 47

5. α-(1-Hydroxycyclopentyl)benzylisocyanid 48

6. α-(1-Hydroxycyclohexyl)benzylisocyanid 48

E. Vergleichspräparat 49

2-Isopropyliden-5-methyl-cyclohexan-1-spiro-5'-2'-oxazolin 49

F. 1-(α-Aminoalkyl)cycloalkanole 50

1. 1-(α-Aminobenzyl)cyclohexanol 50

2. 1-(α-Aminobenzyl)cyclopentanol 50

Seite

G. Umlagerungsversuche 51

1. Umlagerungsversuch mit (3-Hydroxy-4(8)-p-menthen-3-yl)methylisocyanid 51

2. Umlagerungsversuch mit (1-Hydroxy-2,3,4-trihydronapht-1-yl)methylisocyanid 51

3. Umlagerungsversuch mit 1-(1-Hydroxycyclopentyl)-3-methoxy-n-propylisocyanid 52

4. Umlagerungsversuch mit 1-(α-Aminobenzyl)-cyclohexanol 52

5. Umlagerungsversuch mit 1-(α-Aminobenzyl)-cyclopentanol 53

H. 2-Imidazoline

1. 1,5-Diphenyl-2-imidazolin 54

2. 1-Cyclohexyl-5-phenyl-2-imidazolin 54

3. Cyclohexan-spiro-5'-(1'-phenyl-2'-imidazolin) 55

4. 1,5,5-triphenyl-2-imidazolin 56

5. 1-(1-Cyclohexyl-5-phenyl-2-imidazolin-2-yl)-1-cyclohexanol 56

6. 1-Cyclohexyl-4,5-diphenyl-2-imidazolin 57

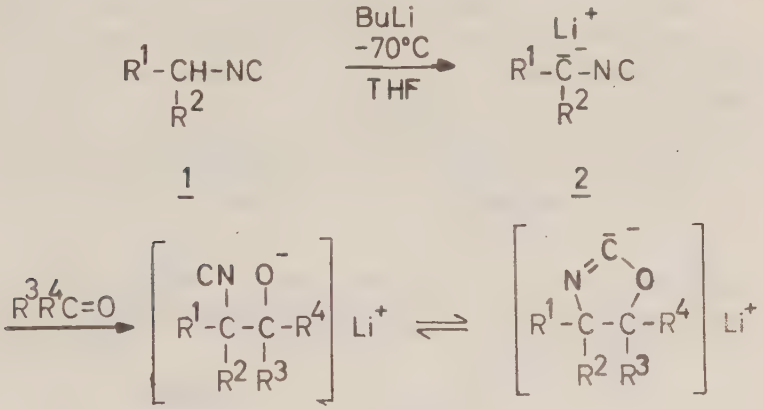
7. Umsetzung von Benzylisocyanid mit Benzophenonanil 58

THEORETISCHER TEIL

A. Einleitung und Problemstellung

In α- Stellung metallierte Isocyanide 2 haben seit ihrer Entdeckung durch U. Schöllkopf und F. Gerhart[1] ein breites Spektrum präparativer Möglichkeiten erschlossen[2].

Umsetzungen mit Carbonylverbindungen führen je nach Reaktionsbedingungen zu 2-Oxazolinen 6[3] oder ß-Hydroxyalkylisocyaniden 5[4].



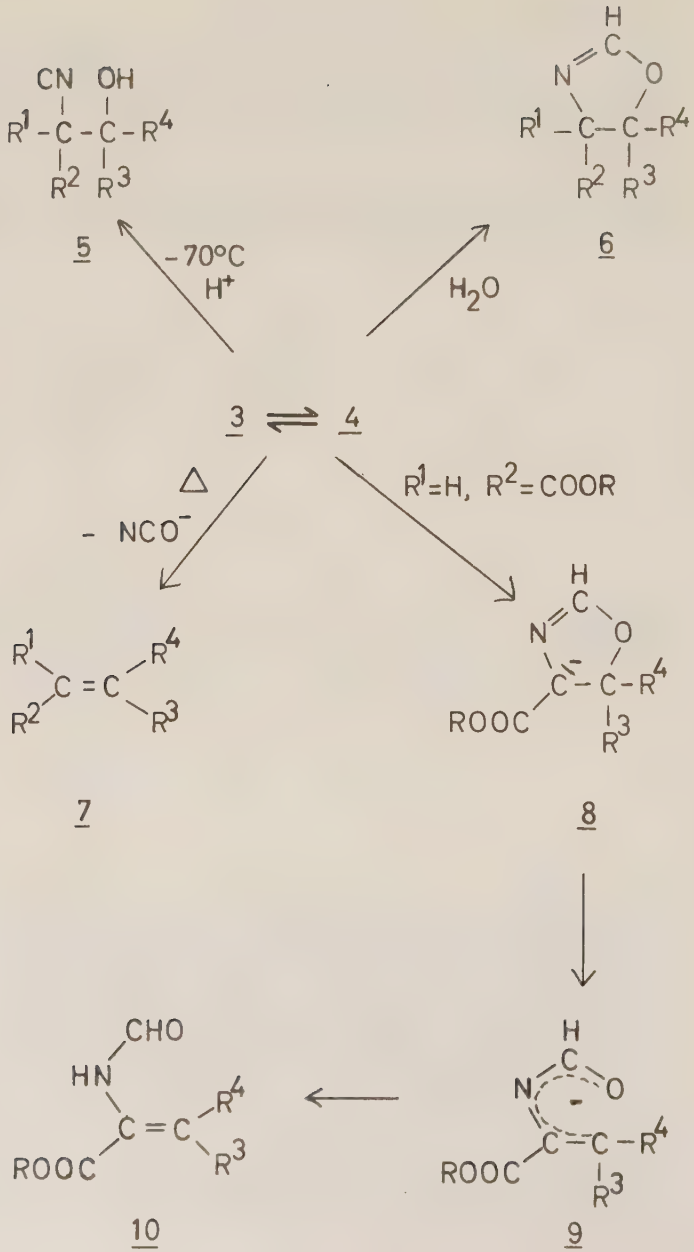
---

1) U. Schöllkopf und F. Gerhart, Angew.Chem. 80, 842 (1968); Angew.Chem., Int.Ed.Engl. 7, 805 (1968).

2) Eine Übersicht über Syntnesen mit α-metallierten Isocyaniden gibt U. Schöllkopf in Angew.Chem. 82,802 (1970); Angew.Chem., Int.Ed.Engl. 9, 763 (1970);
U. Schöllkopf, R. Harms und D. Hoppe, Liebigs Ann.Chem. 1973, 611; U. Schöllkopf und E. Blume, Tetrahedron Lett., 1973, 629; U. Schöllkopf und R. Schröder, Tetrahedron Lett., 1973, 633.

3) F. Gerhart und U. Schöllkopf, Tetrahedron Lett. 1968, 3231.

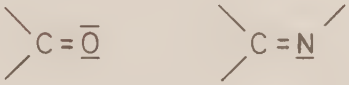
4) W.A. Böll, F. Gerhart, A. Nürrenbach und U. Schöllkopf, Angew.Chem. 82, 482 (1970); Angew.Chem., Int.Ed.Engl. 9, 458 (1970).


CN OH
R1 – C – C – R4
R2 R3
5
-70°C
H+
H2O
6
3 ⇌ 4
Δ
- NCO⁻
R1=H, R2=COOR
7
8
ROOC
9
10
CHO
HN
ROOC

Durch elektrocyclische Ringöffnung bzw. Fragmentierung[1] bestimmter 2-Oxazolin - Anionen 4[5] sind darüberhinaus N-Formylaminoacrylsäureester 10[6], bzw. Olefine 7 zugänglich.
Aus den ß-Hydroxyalkylisocyaniden 5 und den 2-Oxazolinen 6 lassen sich durch saure Hydrolyse ß-Hydroxyalkylamine darstellen, die einmal wegen ihrer möglichen biologischen Aktivität, zum anderen als Ausgangsverbindungen für die Tiffeneau - Demjanov - Umlagerung zur Ringerweiterung Bedeutung besitzen.

In Fortführung früherer Versuche[7] wird in der vorliegenden Arbeit untersucht, ob sich kompliziertere Cycloalkanone, wie z.B. α-Tetralon und Pulegon (2-Isopropyliden 5-methyl-cyclohexanon) auf diesem Wege ringerweitern lassen und ob das "Isocyanid - Verfahren" auch einen Zugang zu 1-(1-Aminomethyl)cycloalkanolen eröffnet, die am zur Aminogruppe α-ständigen C-Atom substituiert sind.

Azomethine (Schiff-Basen) lassen sich als heteroanaloge Carbonylverbindungen betrachten.



Wie weit diese Analogie bei Aldiminen und Ketiminen in bezug auf die Reaktionen mit α-metallierten Isocyaniden zutrifft, ob auch hier die nucleophile Addition, die Cyclisierung und die elektrocyclische Ringöffnung möglich sind, wird im zweiten Teil der Arbeit untersucht.

---

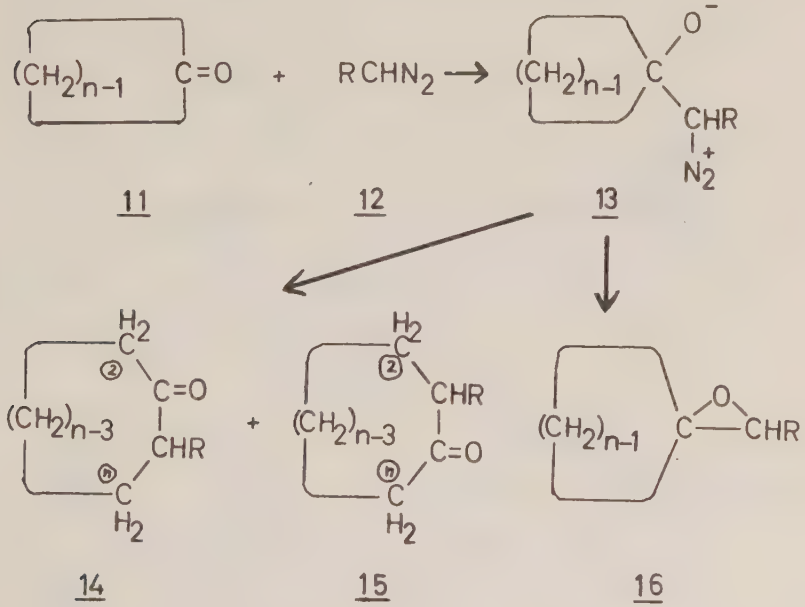
5) U. Schöllkopf, F. Gerhart und R. Schröder, Angew. Chem. 81, 701 (1969); Angew. Chem., Int.Ed.Engl. 8, 672 (1969).
6) U. Schöllkopf und D. Hoppe, Liebigs Ann. Chem. 1973, 799.
7) U. Schöllkopf und P. Böhme, Angew. Chem. 83, 490 (1971); Angew. Chem., Int.Ed.Engl. 10, 4 (1971); P. Böhme, Diplomarbeit, Göttingen, 1971.

Teil I

Homologisierung cyclischer Ketone

B. Bekannte Verfahren zur Homologisierung cyclischer Ketone

Ringerweiterungen carbocyclischer Verbindungen bilden ein umfangreiches Kapitel der organischen Chemie[8]. Speziell für die Erweiterung cyclischer Ketone werden zwei Verfahren angewandt, die beide von dem niedrigeren Homologen ausgehen: Einmal die Umsetzung mit Diazoalkanen (Weg 1) und zum anderen der Weg über die 1-(1-Aminomethyl)cycloalkanole und anschließender Tiffeneau - Demjanov - Umlagerung (Weg 2).

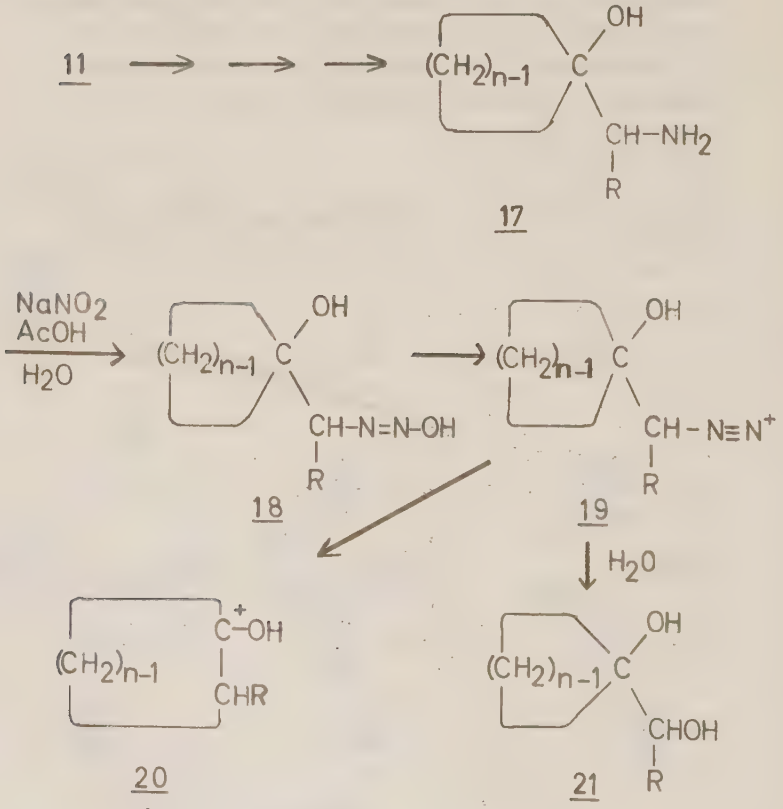


Weg 1

8) Übersicht: C.D. Gutsche und D. Redmore, Carbocyclic Ring Expansion Reactions, Academic Press, New York 1968.

Ein Nachteil der Diazomethan - Methode besteht darin, daß als Nebenprodukte außer Epoxiden 16 auch mehrfach ringerweiterte Produkte durch erneute Umsetzung der bereits homologisierten Ketone 14 und 15 entstehen[9].

Die Umlagerung nach Tiffeneau - Demjanov wird im allgemeinen in wässriger Essigsäure mit Natriumnitrit durchgeführt.



Weg 2

9) Vgl. 8), Seite 84.

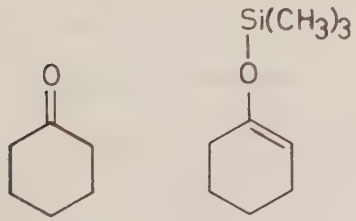
Die Tiffeneau - Demjanov - Umlagerung ermöglicht eine gezielte Homologisierung, doch müssen die benötigten 1-(1-Aminomethyl)cycloalkanole erst in mehrstufigen Synthesen aus den Cycloalkanonen aufgebaut werden.

1. Synthesen von 1-(1-Aminomethyl)cycloalkanolen

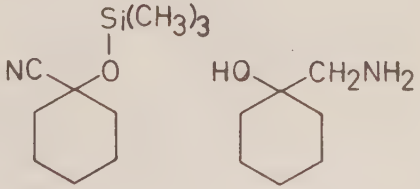
Zur Darstellung der für die Tiffeneau - Demjanov - Umlagerung benötigten 1-(1-Aminomethyl)cycloalkanole werden verschiedene Verfahren beschrieben[10].

Der häufig beschrittene Weg über die Cyanhydrine führt nur dann zu guten Ausbeuten, wenn das Gleichgewicht zwischen Keton und Cyanhydrin günstig auf der Seite der Additionsprodukte liegt[11]; denn beim anschließenden Reduktionsschritt wird der Katalysator durch in der Gleichgewichtskonzentration vorliegendes Cyanid teilweise vergiftet und Ausgangsketon zum Alkohol reduziert.

Umgangen wurden diese Schwierigkeiten von Parham und Roosevelt[12], indem sie das Keton zunächst in den Trimethylsilylenoläther 22 überführten und diesen dann mit flüssiger, wasserfreier Blausäure zum α-Cyancycloalkyltrimethylsilyläther 23 umsetzten.



22



23

10) H.J. Dauben jun., H.J. Ringold, R.H. Wade und A.G. Anderson, J.Am.Chem.Soc. 73, 2359 (1951); E.J. Corey und M. Chaykovsky, J.Am.Chem.Soc.87, 1353 (1965); Bergmann und Sulzbacher, J.Org.Chem. 16, 84 (1951)

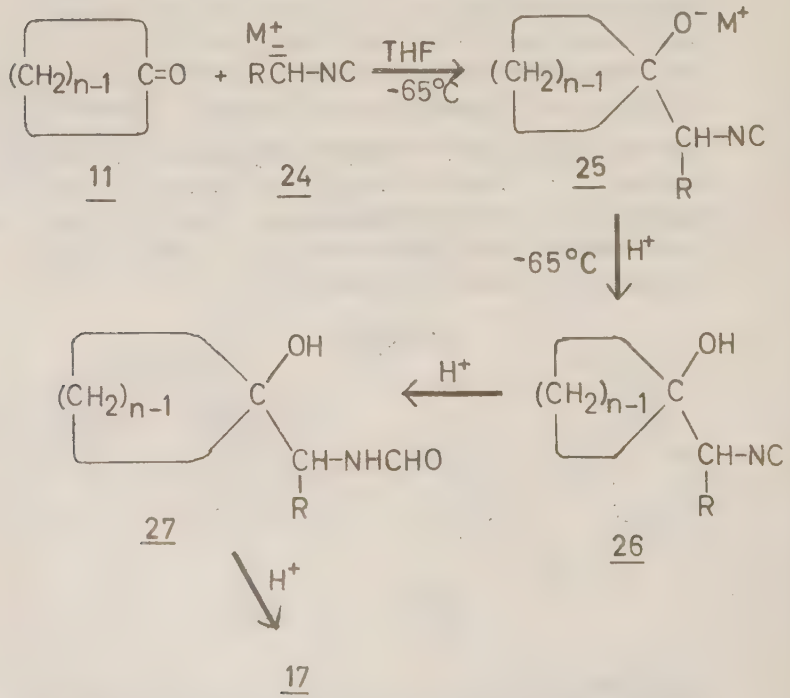
11) L. Ruzicka, Pl.A. Plattner und H. Wild, Helv.Chim.Acta 28, 613 (1945); V. Prelog und M. Kobelt, ibid. 32, 1187(1949).

12) W.E. Parham und C.S. Roosevelt, Tetrahedron Lett. 1971, 923.

Bei der auch hier notwendigen Reduktion - meist mit Lithiumaluminiumhydrid durchgeführt - läßt sich der Aminoalkohol oft schlecht isolieren, da er vom gebildeten Aluminiumhydroxid absorbiert wird[13].

2. "Isocyanid - Verfahren" zur Darstellung von 1-(1-Aminoalkyl)cycloalkanolen

Ein neuer vielseitiger Syntheseweg für 1-(1-Aminomethyl)-cycloalkanole führt über die nucleophile Addition von α-metallierten Isocyaniden 24 an cyclische Carbonylverbindungen 11[14].



---

[13] H. Bestian, Angew. Chem. 63, 92 (1951).

Neutralisiert man das Reaktionsgemisch vor der Aufarbeitung, können die ß-Hydroxyisocyanide 26 isoliert werden.

Aus diesen erhält man durch saure Verseifung die 1-(1-Aminomethyl)cycloalkanole 17.
Als Zwischenprodukte treten die 1-(N-Formylaminomethyl)-cycloalkanole 27 auf.

Gegenüber anderen Verfahren bietet diese "Isocyanid - Methode" den Vorteil, daß kein Reduktionsschritt erforderlich ist.

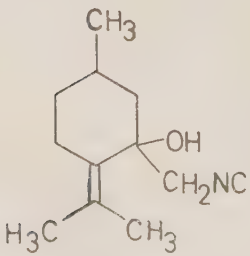
Variation des Restes R der Isonitrile 24 führt zu den entsprechenden substituierten 1-(1-Aminomethyl)cycloalkanolen.

C. 1-(1-Hydroxycycloalkyl)alkylisocyanide

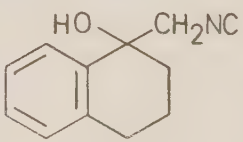
Um den Anwendungsbereich der "Isocyanid - Methode" zu überprüfen, wurden - in Erweiterung der früheren Versuche[7] - Methylisocyanid, Benzylisocyanid und 3-Methoxy-n-propylisocyanid zur Darstellung der 1-(1-Hydroxycycloalkyl)alkylisocyanide eingesetzt.

1. Darstellung der 1-(1-Hydroxycycloalkyl)-alkylisocyanide

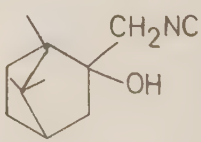
Unter Stickstoff wird das Isocyanid bei ca. -65°C (Methanol/Trockeneis - Kühlung) durch Zutropfen einer Lösung von n-Butyl-Lithium in n-Pentan metalliert. Als Lösungsmittel hat sich absolutes Tetrahydrofuran (abgekürzt THF) bewährt. Man tropft dann die in etwas THF gelöste Carbonylverbindung so zu, daß die Temperatur -65°C nicht überschreitet. Ca. 10 min. nach beendetem Zutropfen neutralisiert man mit der äquivalenten Menge Eisessig, dem man etwas THF zugesetzt hat, um das Auskristallisieren zu verhindern und gießt das Reaktionsgemisch in destilliertes Wasser. Man extrahiert die 1-(1-Hydroxycycloalkyl)alkylisocyanide 26 mit Äther und reinigt sie durch Destillation oder Umkristallisation (vgl. Tab. 1).



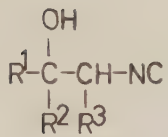
26a



26b



26c



d: $R^1,R^2 = -(CH_2)_4-$; $R^3 = CH_2CH_2OCH_3$

e: $R^1,R^2 = -(CH_2)_4-$; $R^3 = C_6H_5$

f: $R^1,R^2 = -(CH_2)_5-$; $R^3 = C_6H_5$

26d-f

Tab. 1

Dargestellte 1-(1-Hydroxycycloalkyl)alkylisocyanide 26

26	Verbindung	%Ausbeute	Sdp. bzw. Schmp.
a	(3-Hydroxy-4(8)-p-menthen-3-yl)-methylisocyanid	47	95 - 105°C/ 0.2Torr
b	(1-Hydroxy-2,3,4-trihydronapht-1-yl)methylisocyanid	35	77 - 78°C
c	(2-Hydroxybornan-2-yl)methyl-isocyanid	65[a)]	-
d	1-(1-Hydroxycyclopentyl)-3-methoxy-n-propylisocyanid	27	150°C/16Torr
e	α-(1-Hydroxycyclopentyl)benzyl-isocyanid	38	77 - 79°C
f	α-(1-Hydroxycyclohexyl)benzyl-isocyanid	37	106 - 108°C

a) Verunreinigt durch Campher.

2. Charakterisierung der 1-(1-Hydroxycycloalkyl)-alkylisocyanide 26

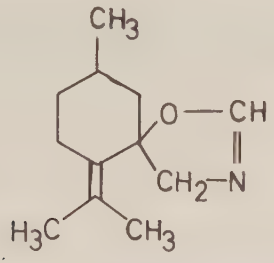
Im IR - Spektrum zeigen die Verbindungen 26 die Isocyanidbande bei 2140 - 2150 cm^{-1} und die Hydroxylabsorption bei 3400 - 3500cm^{-1} (breit).

Im ^{1}H-NMR - Spektrum absorbieren die zur Isocyanidgruppe α-ständigen Protonen bei τ= 5.4 - 7.51; die Absorption der Hydroxylgruppe fällt häufig in den Bereich der cyclischen Methylengruppen, so daß sie nicht in jedem Fall durch D_2O - Austausch klar zu erkennen ist.

In einigen Fällen deutet eine Bande im IR - Spektrum bei 1630cm^{-1} und im ^{1}H-NMR - Spektrum ein schwaches Signal bei τ= 3.2 - 3.3 auf Oxazoline als Verunreinigungen hin (vgl. folgendes Kapitel).

D. Synthese eines Vergleichspräparates

Die den Verbindungen 26 nicht zuzuordnenden schwachen Banden im IR - Spektrum bei 1630 cm^{-1} und im ^{1}H-NMR - Spektrum bei τ= 3.2 - 3.3 rühren möglicherweise von gebildeten 2-Oxazolinen her. Um das zu klären, wurde 2-Isopropyliden-5-methyl-cyclohexan-1-spiro-5'-2'-Oxazolin (28) synthetisiert[15].



28

Die Metallierung des Methylisocyanids und die Umsetzung mit Pulegon (2-Isopropyliden-5-methyl-cyclohexanon) wird wie bei der Darstellung der Isocyanide 26 ausgeführt (S. 9). Bei der Aufarbeitung gibt man jedoch statt Eisessig einen kleinen Überschuß Methanol zu und zieht die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab. Destillation ergab 28 in 22%iger Ausbeute.

Im IR - Spektrum deutet eine intensive Bande bei 1630 cm^{-1} auf eine C=N - Doppelbindung hin.

Im ^{1}H-NMR - Spektrum erscheint ein Triplett bei τ=3.21 mit J=2Hz, das sich dem Proton an der C=N - Doppelbindung zuordnen läßt. Die Allylkopplung ist bedingt durch die beiden diastereotopen Methylenprotonen an C-4', die ihrerseits aufgrund einer geminalen Kopplung

---

15) F. Gerhart und U. Schöllkopf, Tetrahedron Lett., 1968, 3231.

mit J=14Hz und der Allylkopplung (J=2Hz) mit H-2' jeweils als Quadruplett absorbieren. Aus diesem Aufspaltungsmuster geht hervor, daß der Oxazolinring an C-5' disubstituiert ist. Ein Triplett bei τ=3.37 ist dem H-2' des anderen Diastereomeren zuzuordnen.

Das Diastereomerenverhältnis, ermittelt aus den Intensitäten der Signale bei τ=3.21 und τ=3.37, beträgt ca. 4:1.
Damit war geklärt, daß es sich bei den beobachteten Verunreinigungen tatsächlich um 2-Oxazoline handelte.

E. 1-(1-Aminomethyl)cycloalkanole

Bei der Weiterverarbeitung der 1-(1-Hydroxycycloalkyl)-alkylisocyanide zu den Aminen stören Verunreinigungen durch 2-Oxazoline nicht, da auch diese durch wässrige Säuren über die N-Formylderivate in die Aminoäthanole überführt werden können[16].

1. Darstellung der 1-(Aminomethyl)cycloalkanole 17

Die 1-(1-Hydroxycycloalkyl)alkylisocyanide 26 lassen sich durch wässrige oder alkoholische Salzsäure in 1-(Aminomethyl)cycloalkanole überführen. Man läßt das Reaktionsgemisch ca. einen Tag bei Raumtemperatur stehen und erhält die wasserlöslichen Aminhydrochloride, die sich direkt zur Nitrosierung einsetzen lassen.

Zur Charakterisierung wurden zwei 1-(Aminomethyl)cycloalkanole isoliert. Dazu machte man die Reaktionslösung mit verdünnter wässriger Natronlauge alkalisch, extrahierte die Amine mit Äther, trocknete die organische Phase mit Magnesiumsulfat und zog das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab. Und zwar erhielt man 1-(α-Aminobenzyl)cyclohexanol(17a) in 84% und 1-(α-Aminobenzyl)cyclopentanol (17b) in 75% Ausbeute.

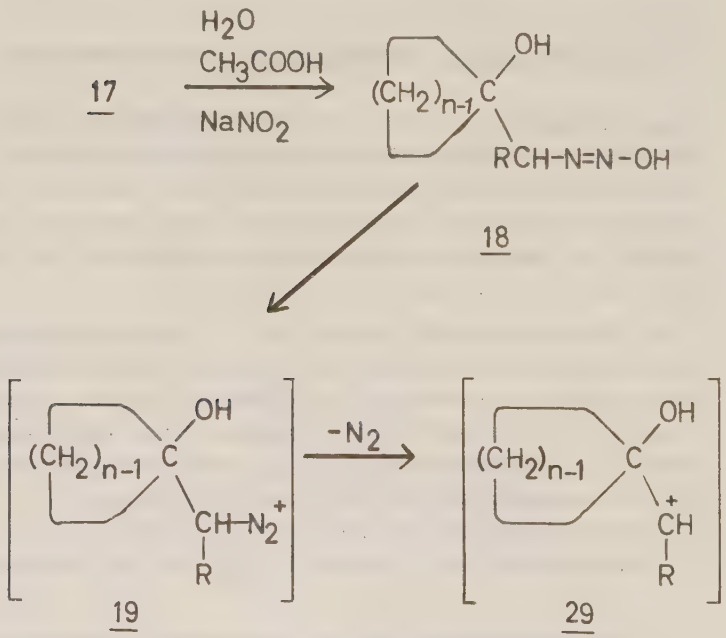
2. Charakterisierung der 1-(Aminomethyl)cycloalkanole 17a und 17b

Im IR - Spektrum absorbieren die OH- und NH - Valenzschwingungen bei 3450 cm^{-1} bzw. 3300 cm^{-1}.
Die NH - Absorption tritt meist als mehr oder weniger spitze Schulter am breiten OH-Peak auf. Im ^{1}H-NMR - Spektrum zeigen die Protonen der Hydroxyl- und Aminogruppe eine gemeinsame Absorption bei τ=7.3 - 8.0, die bei H-D - Austausch (Schütteln der Lösung mit D_2O) fast gänzlich verschwindet.

16) J.W. Cornforth in Heterocyclic Compounds (R.C. Elderfield), Vol.V, S. 377, New York, 1957.

F. Zum Mechanismus der Tiffeneau - Demjanov - Umlagerung

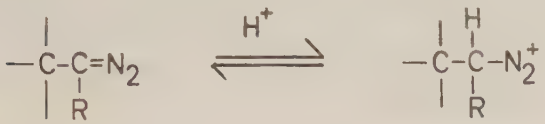
Für die Tiffeneau - Demjanov - Umlagerung nimmt man folgenden Reaktionsverlauf an[17]:



Die Aminoäthanole 17 werden nitrosiert, wobei über das Diazoniumhydroxid 18 das Diazonium - Ion 19 entsteht. Kinetische Studien[18] und genaue Produktanalysen lassen den Schluß zu, daß bei der Desaminierung das Alkyldiazonium - Ion 19 tatsächlich auftritt und nicht schon auf der Stufe des Diazohydroxids 18 eine Umlagerung oder Substitution eintritt.

17) P.A.S. Smith und D.R. Baer in Org.Reactions, Vol. XI, 157, Wiley, New York 1960.
18) J.H. Ridd, Quart. Rev. (London), 15, 418 (1961).

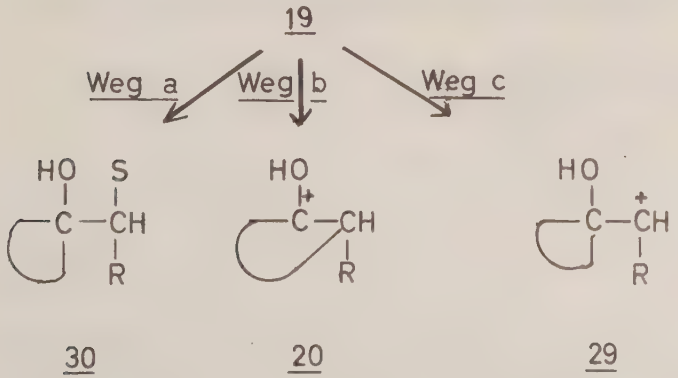
Diazonium - Ionen werden auch durch Protonierung von Diazoverbindungen in einer Gleichgewichtsreaktion erhalten:



In einigen Fällen wurde gezeigt, daß - bei gleichem Solvens - die auf beiden Wegen erhaltenen Produkte quantitativ übereinstimmen[19].

Für das Diazonium - Ion 19 gibt es folgende Reaktionsmöglichkeiten[20]:

Substitution mit Inversion (S_N2), z.B. durch ein Lösungsmittelmolekül S, Umlagerung unter gleichzeitiger Stickstoffeliminierung (ebenfalls mit Inversion), sowie Bildung des nicht umgelagerten Carbenium - Ions 29 durch unimolekulare Stickstoffabspaltung.

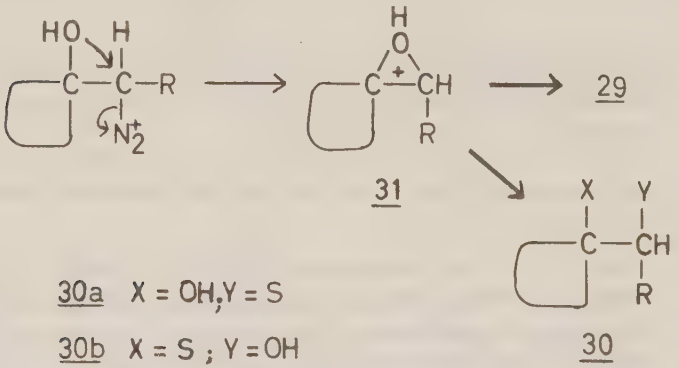


30 20 29

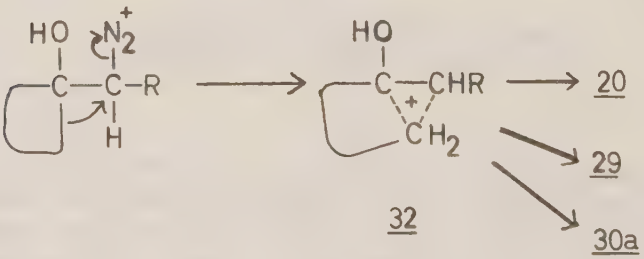
19) L. Friedmann in Carbonium Ions (G.A.Olah und P.R. Schleyer), Vol.II, S. 65[illegible], Wiley, New York 1970; vgl. 8), S. 93.

20) A. Streitwieser und W.D. Schaeffer, J.Am.Chem.Soc. 79, 2888 (1957).

Eine Nachbargruppenbeteiligung entweder der Hydroxylgruppe oder des wandernden Alkylrestes kann bei der Stickstoffabspaltung in Betracht gezogen werden. Im ersten Fall läßt sich ein protoniertes Epoxid 31 formulieren, das dann zum Carbenium - Ion 29 oder in einer bimolekularen Substitutionsreaktion zu den Alkoholen 30a bzw. 30b weiterreagieren kann.



Im zweiten Fall kann die Bildung eines verbrückten oder "nicht-klassischen" Kations 32 angenommen werden[21].

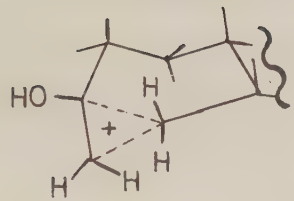


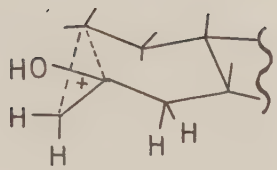
Ein der Verbindung 32 entsprechendes Kation wird z.B. zur Erklärung des Stereoisomerenverhältnisses bei der Erweiterung des A - Ringes eines Cholestans herangezogen[22].

---

21) S. Winstein in Carbonium Ions (G.A. Olah und P. Schleyer), Vol. III, S. 966, Wiley, New York 1972.

22) J.D. Ballentine, J.P. Ritchie und P.J. Sykes, J.Chem.Soc. C, 1970, 736; weitere Bsp. vgl. 19).





Bei einem Reaktionsverlauf mit Nachbargruppenbeteiligung wird Stickstoff in einem konzertierten Schritt ähnlich Weg b abgespalten.

Welcher Weg (a oder b bzw. c) eingeschlagen wird, hängt einmal von der Nucleophilie des Lösungsmittels bzw. Gegenions ab und zum anderen von der Fähigkeit des Lösungsmittels, Ionen zu solvatisieren.
So wurde bei der Diazotierung von Isobutylamin in Chloroform 59% nicht umgelagertes (Weg a) und nur 19% umgelagertes (Weg b oder c) Produkt (in Benzol 59% und 38%), dagegen in wässriger Essigsäure 13% nicht umgelagertes und 86% umgelagertes Produkt (in Wasser 9% und 91%) erhalten[23].
Bei sekundären Diazonium - Ionen ist noch der Einfluß des Restes am α-C-Atom zu berücksichtigen.

Die Wege b und c sollten zu verschiedenen Produktzusammensetzungen führen. Verläuft die Umlagerung mit der Abspaltung des Stickstoffes synchron (Weg b), sollte der wandernde Rest sich in der trans - Lage befinden, und es erfolgt eine Inversion am Zielatom.

Wird zuerst Stickstoff abgespalten und das Carbenium - Ion 29 gebildet (Weg c), so sollten bei einer genügenden Lebensdauer des Kations keine stereochemisch einheitlichen Produkte gebildet werden.

---

23) Vgl. 19), S. 662.

Die planare Konfiguration am Zielkohlenstoffatom gestattet einen nucleophilen Angriff auf beiden Seiten gleichermaßen, so daß sowohl Inversion als auch Retention zu beobachten wäre. Außerdem konkurriert in größerem Ausmaß die stereochemisch ebenfalls uneinheitlich verlaufende Substitution durch andere Nucleophile (z.B. Lösungsmittel, Gegenion).

Tritt ein Kation mit extrem kurzer Lebensdauer auf, bei dem der Zeitunterschied zwischen Stickstoffabspaltung und Umlagerung minimal ist, wird eine Seite des Kations durch den austretenden Stickstoff blockiert ("Kation mit Erinnerungsvermögen"[24]). Eine Unterscheidung zwischen diesem konzertierten und dem synchronen Verlauf (Weg b) ist nicht möglich.
Die Produkte der Tiffeneau - Demjanov - Umlagerung lassen sowohl den konzertierten als auch den Verlauf über Carbenium - Ionen wahrscheinlich erscheinen.

---

24) Vgl. 19), S. 660.

G. Umlagerungsversuche

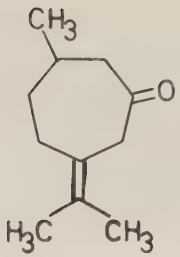
Die Umlagerungsversuche sollten klären, ob die Tiffeneau - Demjanov - Umlagerung eine geeignete Reaktion zur Homologisierung von α-Tetralon und Pulegon ist und ob sich auf diesem Wege in α-Stellung substituierte cyclische Ketone darstellen lassen.

1. 1-(1-Hydroxycycloalkyl)alkylisocyanide als Ausgangsstoffe (Eintopf - Verfahren)

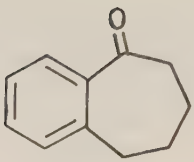
Zur Umlagerung wurden Isocyanide 26a, 26b und 26d direkt eingesetzt. Um sie in die entsprechenden 1-(Aminomethyl)cycloalkanole zu überführen, löste man sie in Methanol, gab wässrige 36%ige Salzsäure zu und ließ das Reaktionsgemisch einen Tag bei Raumtemperatur stehen.
Zur Desaminierung tropfte man unter Eiskühlung einen 1,5fachen Überschuß wässriger Natriumnitritlösung bei 5°C zu und ließ ein bis drei Tage bei Raumtemperatur stehen. Man neutralisierte mit Natriumhydrogencarbonat und extrahierte die Produkte (vgl. Tab. 2) mit Äther. Die Produkte von 26a wurden umkristallisiert, die von 26b über Kieselgel chromatographiert und die von 26d destilliert.

2. 1-(α-Aminobenzyl)cycloalkanole als Ausgangsverbindungen

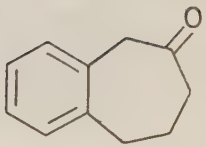
Die 1-(Aminomethyl)cycloalkanole 17a und 17b löste man jeweils in 10%iger wässriger Essigsäure und tropfte dann bei 5°C einen 1,5fachen Überschuß einer wässrigen Natriumnitritlösung zu. Man ließ einen Tag bei Raumtemperatur stehen, neutralisierte mit festem Natriumhydrogencarbonat und extrahierte die Produkte (vgl. Tab. 2) mit Äther.



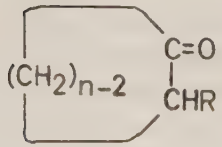
33



34a



34b



14a: n= 6 ; R = $CH_2CH_2OCH_3$

14b: n= 6 ; R = C_6H_5

14

Tab. 2 Übersicht über Umlagerungsversuche

Eingesetzt	Umgelagerte Verbindungen	$\nu_{C=O}$ cm^{-1}
26a	3-Isopropyliden-6-methyl-cycloheptanon (33)	1695
26b	2,3-Benzo-cycloheptanon (34a)	1705
	3,4-Benzo-cycloheptanon (34b)	1680
26d	2-(2-Methoxyäthyl)cyclohexanon (14a)	1705
17a	—	—
17b	2-Phenylcyclohexanon (14b)	1710

3. Charakterisierung der Umlagerungsprodukte

Die zur Umlagerung eingesetzten Verbindungen 26 bzw. 17 waren frei von Ketonen; daher lassen sich ringerweiterte Umlagerungsprodukte durch die Aufnahme eines IR - Spektrums erkennen. Aus dem Kation 20 kann sich nach Abspaltung eines Protons eine energetisch günstige C=O - Doppelbindung ausbilden, die im IR - Spektrum eine intensive Absorption zeigt.

Zwei Carbonylbanden im IR - Spektrum der Verbindung 34, von denen die eine bei 1705 cm^{-1} etwa die doppelte Intensität der anderen bei 1680 cm^{-1} hat, lassen den Schluß zu, daß von den beiden möglichen Isomeren vorwiegend 34b mit isolierter Carbonylgruppe entstanden ist.
Die Bande bei 1680 cm^{-1} ist 34a mit einer α,β-ungesättigten Carbonylfunktion zuzurechnen.
Das ^{1}H-NMR - Spektrum kann zur Identifizierung der Verbindungen 34a, 14a und 14b keinen Beitrag leisten, da die Signale der Ringmethylenprotonen als breites Multiplett auftreten und nicht exakt zugeordnet werden können.

Die Konstitution von Verbindung 33, bei der die Absorption im IR - Spektrum bei 1695 cm^{-1} keinen Schluß auf die Lage der Carbonylgruppe zuläßt, kann jedoch ^{1}H-NMR - spektroskopisch aufgeklärt werden.
Im Pulegon, dem nächst niedrigeren Homologen mit α,β-ungesättigter Carbonylfunktion, zeigen die beiden Methylgruppen an der exocyclischen Doppelbindung aufgrund der Anisotropie der Carbonylgruppe eine unterschiedliche chemische Verschiebung[25]. Im Spektrum von Verbindung 33 lassen sich die Signale bei τ=8.59 und τ=8.61 diesen beiden Methylgruppen zuordnen.
Wegen der Abnahme des Anisotropieeffektes kann angenommen werden, daß die Carbonylgruppe räumlich weiter von der Methylgruppe entfernt sein muß.

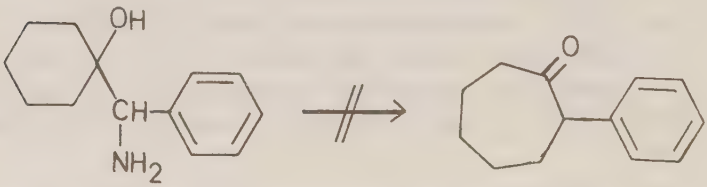
---

25) D.H. Williams und I. Fleming, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, S. 86, Thieme, Stuttgart, 1968.

Ein Signal bei τ=6.0 kann der Ringmethylengruppe zwischen der exocyclischen Doppelbindung und der Carbonylgruppe zugeordnet werden und ein Dublett bei τ=8.98 mit J=5Hz der Methylgruppe an C-6.

4. Diskussion der Umlagerungsversuche

Das Ausmaß der Ringerweiterung hängt außer von der Lebensdauer des Diazonium - Ions 19 und den Stabilitätsunterschieden der Carbenium - Ionen 20 und 21 wesentlich von einer eventuell vorhandenen Ringspannung ab. Wie beschrieben[26], erhielt man bei der Desaminierung von 17a keine umgelagerten Produkte, während 17b unter anderem auch das ringerweiterte Keton ergab.



17a

17b 14b

Im Gegensatz zu 17a läßt sich 1-(Aminomethyl)cyclohexanol in dieser Weise erweitern [7].

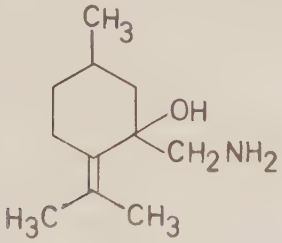
---

26) Vgl. 17), S. 166.

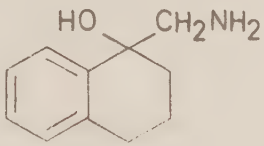
Vermutlich läuft die Reaktion im letzteren Fall überwiegend über den konzertierten Weg b ab, wohingegen im Falle der Verbindungen 17a und 17b ein durch den Phenylrest stabilisiertes Carbenium - Ion 29 entstehen kann. Die Bildung dieses Kations ist eine Konkurrenzreaktion zum konzertierten Umlagerungsschritt.

Der Cyclopentanring besitzt eine größere Ringspannung als der Cyclohexanring. Möglicherweise verläuft beim 5-Ring die konzertierte Umlagerung etwas schneller als die Bildung des klassischen Kations, oder aber eine Cyclopentylmethylengruppe kann mit anderen Nucleophilen erfolgreicher um das Carbenium - Ion 29 konkurrieren als eine Cyclohexylmethylengruppe.

Unsymmetrisxn substituierte Cycloalkanole, wie z.B. 1-(Aminomethyl)-2-isopropyliden-5-methyl-1-cyclohexanol (35) und 1-(Aminomethyl)-2,3-benzo-1-cyclohexanol (36), können zu verschiedenen ringerweiterten Ketonen führen.



35



36

36 lieferte die Isomeren 34a und 34b; bei Verbindung 35 wurde lediglich das eine Isomere 33 gefunden. Dies könnte darin begründet sein, daß vermutlich nur ein diasteromeres Isocyanid 26a eingesetzt wurde.

Das Isomerenverhältnis der Ketone wird durch die relative Wanderungsgeschwindigkeit der beiden sich verschiebenden Gruppen bestimmt[27].

---

27) M.A. McKinney und P.P. Patel, J. Org. Chem. 38, 4059 (1973).

Allgemeingültige Aussagen über die Wanderungstendenz organischer Reste gelten prinzipiell auch hier; jedoch führen bei cyclischen Verbindungen konformationsbedingte Faktoren zu von der Erwartung abweichenden Isomerenverhältnissen.

So wurde von Parham und Roosevelt[28] ein außergewöhnlich großes Verhältnis von Alkyl- zu Aryl - Wanderung im Tetrahydrofluorenon - System festgestellt.

Bei den Umlagerungsversuchen kann aus dem Verhältnis 34a : 34b und aus der Konstitution von 33 geschlossen werden, daß in diesen Systemen bevorzugt die ungesättigten Reste wandern. Die Ergebnisse stimmen mit Befunden überein, wonach sp^2-hybridisierte C-Atome leichter wandern als sp^3-hybridisierte, wenn stereochemische Faktoren dies zulassen[29].

---

28) W.E. Parham und C.S. Roosevelt, J.Org.Chem. 37, 1975 (1972).
29) Vgl. 8), S. 82.

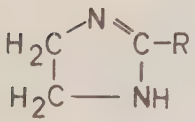
Teil II

Imidazolinsynthesen

H. Imidazoline

Von den drei möglichen Isomeren werden in der Literatur 2-Imidazoline am häufigsten beschrieben; von den übrigen sind nur relativ wenige Vertreter bekannt[30]. Ein Blick in einen Registerband der Chemical Abstracts genügt, um die vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten von 2-Imidazolinen im industriellen und pharmakologischen Bereich erkennen zu lassen. Sie werden z.B. als Antikorrosionsmittel, Schaumunterdrücker, Emulgatoren und Vulkanisationsbeschleuniger eingesetzt[31].

Für pharmakologische Zwecke lassen sich verschiedene an C-2 substituierte 2-Imidazoline wegen ihrer blutdrucksenkenden oder auch den Blutdruck erhöhenden Wirkung verwenden[32]. Als blutdrucksenkendes Mittel hat sich 2-Benzyl-2-imidazolin (Priscol) (37a) bewährt, wohingegen die Antihistaminica 2-(N-Phenyl-N-benzyl-aminomethyl)-2-imidazolin (Antistin) (37b) und 2-(1-Naphtylmethyl)-2-imidazolin (Privin) (37c) eine Konstriktion der Blutgefäße bewirken[33].



37

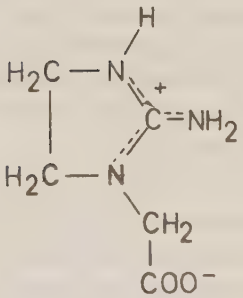
37a: R = $CH_2-C_6H_5$

37b: R = $CH_2-N(C_6H_5)(CH_2-C_6H_5)$

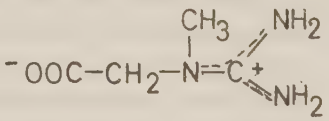
37c: R = CH_2-(1-Naphtyl)

30) J.N. Wells, O.R. Tarwater und P.E. Manni, J.Org.Chem. 37, 2158 (1972).
31) z.B. C.A., 194 - 195 , S.
32) P. Oxley und W.F. Short, J.Chem.Soc. 1947, 497.
33) H. Beyer, Lehrbuch der organischen Chemie, S. 642, Hirzel, Berlin 1967.

Ein Derivat des 2-Amino-s-imidazolins (38) zeigt ca. 31% der biologischen Aktivität von Kreatin (39) und kommt eventuell als Energiespeicher in den Muskeln von Wirbeltieren in Frage[34].



38

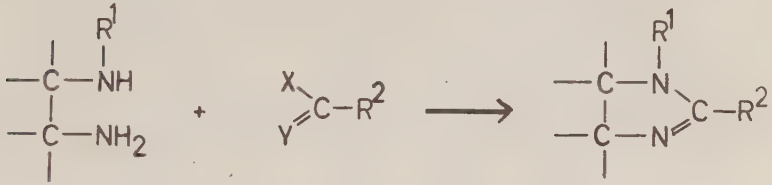


39

34) G.L. Rowley, A.L. Greenleaf und G.L. Kenyon, J.Am.Chem.Soc. 93, 5542 (1971).

I. Synthesen von 2-Imidazolinen

Im allgemeinen werden 2-Imidazoline durch Reaktion von 1,2-Diaminen oder deren Acylderivaten mit Carbonsäuren, Estern, Iminoäthern, Nitrilen, Amiden oder Amidinen synthetisiert[35]. Auf diesem Weg werden unter oft drastischen Bedingungen (Temperaturen von 250 - 300°C) 2-Imidazoline gebildet, die unter anderem immer auch in 2-Stellung Substituenten tragen.



X = OH; OR; NH_2

Y = O; NH

In dieser Position unsubstituierte 2-Imidazoline werden in der Literatur nur selten erwähnt[36].

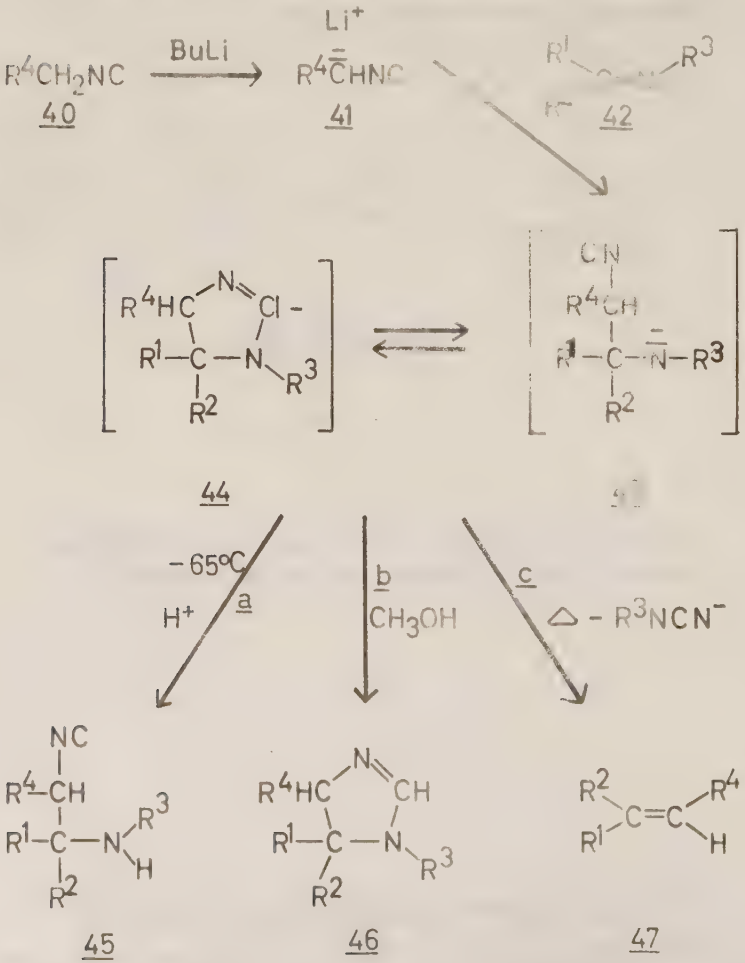
35) R.J. Ferm und J.L. Riebsomer, Chem.Rev. 54, 593 (1954).

36) K. Hofmann in The Chemistry of Heterocyclic Compounds (A. Weissberger), Imidazole and Its Derivatives, Part I, 213, New York 1953.

K. 2-Imidazoline aus Azomethinen und Isocyaniden

Die experimentellen Ergebnisse, die bei Umsetzungen von α-metallierten Isocyaniden mit Carbonylverbindungen gesammelt wurden, ließen erwarten, daß auch heteroanaloge Carbonylgruppen, wie z.B. Azomethine, vergleichbare Reaktionen eingehen.

Folgende Reaktionen sind denkbar:



Aus 41 und 42 könnte sich 43 bilden, daß mit dem cyclischen Anion 44 im Gleichgewicht steht. Durch Zugabe einer äquimolaren Menge Eisessig bei tiefen Temperaturen (a) könnten aus 43 bzw. 44 die sekundären ß-Aminoisocyanide 45 ("neutrale Aufarbeitung"), durch Zugabe von Methanol die 2-Imidazoline 46 ("alkalische Aufarbeitung")(b)und durch Fragmentierung unter Abspaltung von Alkylcyanamid die Olefine 47 entstehen(c).

Besonderes Interesse würden diese Reaktionen besitzen, wenn sie zu 2-Imidazolinen 46 führten, denn dies würde einen Zugang zu zahlreichen an C-2 unsubstituierten 2-Imidazolinen bieten. Aus Aldiminen könnten sich 1,5-disubstituierte, aus Ketiminen 1,5,5-trisubstituierte 2-Imidazoline gewinnen lassen. Durch Abwandlung des Restes R^4 am Isocyanid 40 sollten auch an C-4 substituierte 2-Imidazoline zugänglich sein.

L. Reaktionen von Methylisocyanid mit Azomethinen

Zur Prüfung der Frage wurde α-lithiiertes Methylisocyanid mit Ketiminen und Aldiminen umgesetzt.

1. Darstellung von 1,5-disubstituierten und 1,5,5-trisubstituierten 2-Imidazolinen

a) "Alkalische Aufarbeitung"

Man metallierte Methylisocyanid bei -65°C durch Zutropfen einer Lösung von n-Butyl-Lithium in n-Pentan. Zum Reaktionsgemisch ließ man bei -65°C eine vorgekühlte äquimolare Lösung des Azomethins in THF zulaufen, entfernte dann die Kühlung und gab bei -20°C Methanol im Überschuß zu. Nach Entfernen der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand mit Wasser aufgenommen und die Lösung mit Äther ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt.
Man erhielt die 2-Imidazoline 46 (vgl. Tab. 3) nach Destillation und /oder Umkristallisation.

b) "Neutrale Aufarbeitung"

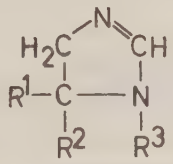
In Abwandlung der unter a) beschriebenen Arbeitsweise wurde N-Benzyliden-anilin zum metallierten Methylisocyanid so zugetropft, daß die Reaktionstemperatur -65°C nicht überschritt. Nach beendetem Zutropfen wurde bei -65°C mit Eisessig neutralisiert und das Reaktionsgemisch dann in Wasser gegossen. Die Reaktionsprodukte wurden mit Äther extrahiert und wie bei a) aufgearbeitet.

Das IR - Spektrum des Rohproduktes bot jedoch keinen Hinweis auf die erwartete offenkettige Verbindung 45 (R^1=H; R^2,R^3=C_6H_5; R^4=H).

Man erhielt nur das entsprechende 2-Imidazolin 46a (vgl. Tab. 3).

Hierfür gibt es zwei mögliche Erklärungen:

1. Das Gleichgewicht der Anionen 43 und 44 liegt bereits bei tiefen Temperaturen auf der Seite von 44, d.h. der Stickstoff, der die negative Ladung trägt, schließt mit der elektrophilen Isocyangruppe den Ring sofort.
2. 45 entsteht zwar, cyclisiert aber spontan zu 46a.



46

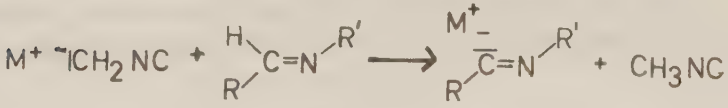
Tab. 3 Dargestellte 1,5-substituierte 2-Imidazoline

R^1	R^2	R^3	(46)	%Ausb.	Schmp. °C
H	C_6H_5	C_6H_5	46a[b)]	52	109-111
H	C_6H_5	C_6H_{11}	46b[a)]	77	61-63
	$-(CH_2)_5-$	C_6H_5	46c[a)]	18	88-89
C_6H_5	C_6H_5	C_6H_5	46d[a)]	31	143-145

a) "Alkalische Aufarbeitung"

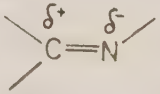
b) "Neutrale Aufarbeitung"

Sowohl Ketimine als auch Aldimine reagieren glatt mit α-lithiiertem Methylisocyanid. Bei der Reaktion mit Aldiminen wäre eine Abstraktion des Protons am Iminkohlenstoff durch Ummetallierung denkbar[37]:



Diese Reaktion ist nicht völlig auszuschließen, jedoch scheint der nucleophile Angriff des metallierten Isocyanids an der Imindoppelbindung der Ummetallierung kinetisch den Rang abzulaufen.

Die C=N-Doppelbindung von Schiff - Basen ist wegen des geringeren Elektronegativitätsunterschiedes der beiden Atome schwächer polarisiert als die Carbonylgruppe[38].



Eine nucleophile Addition sollte durch Substituenten am C-Atom, die einen (-)I-Effekt besitzen, begünstigt sein. Die relativ niedrige Ausbeute an 46c könnte im (+)I-Effekt der Methylengruppen am Iminkohlenstoffatom ihre Erklärung haben.

---

37) H.M. Walborsky und G.E. Niznik, J.Am.Chem.Soc. 91, 7778 (1969); H.M. Walborsky, W.H. Morrison III und G.E. Niznik, J.Am.Chem.Soc. 92, 6675(1970).

38) K. Harada in The chemistry of the carbon - nitrogen double bond (S. Patai), S. 255, Wiley, London 1970.

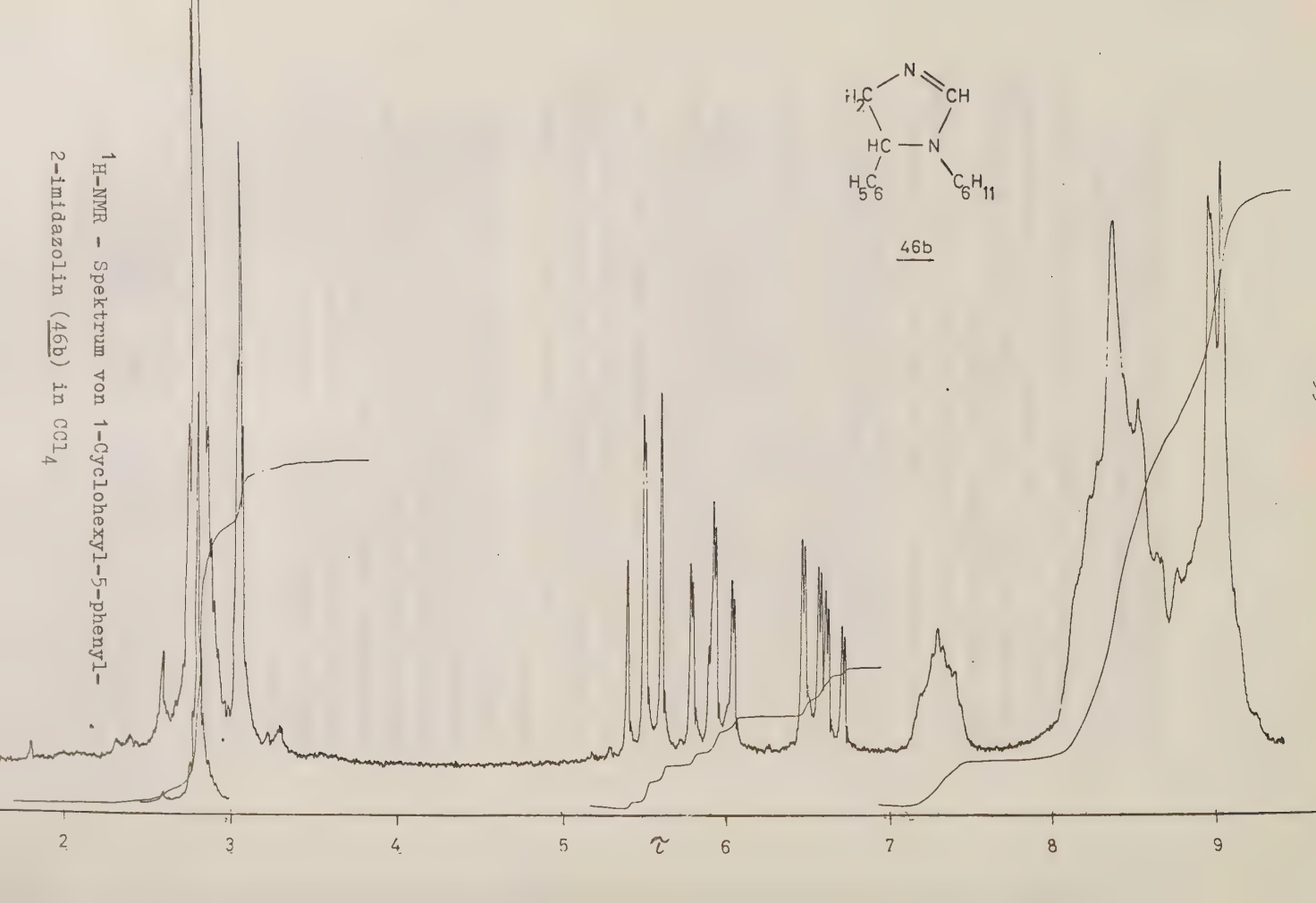
2. Charakterisierung der 1,5-disubstituierten und 1,5,5-trisubstituierten 2-Imidazoline 46

Im Infrarotspektrum absorbiert die C=N - Doppelbindung bei 1600cm^{-1}. Die Methylengruppe des 1,5,5-Triphenyl-2-imidazolins (46d) zeigt zusätzlich eindeutig zuzuordnende Banden bei 2880cm^{-1} und 2920cm^{-1}.
Im ^{1}H-NMR - Spektrum lassen sich zwei charakteristische Aufspaltungsmuster im Bereich von τ=4.0 - 7.0 unterscheiden, die den C-5 monosubstituierten und den an C-5 symmetrisch disubstituierten 2-Imidazolinen zugeschrieben werden können.

Bei 2-Imidazolinen wie 46c und 46d, die an C-5 symmetrisch disubstituiert sind, sind die Methylenprotonen an C-4 homotop. Daher liegt in diesem Bereich nur ein Signal. Dieses zeigt eine Aufspaltung mit J=2Hz (Allylkopplung). Da die Absorption des Protons an C-2 nicht immer zu erkennen ist, weil sie bei mehreren Phenylsubstituenten von den Signalen der Arylprotonen überlagert wird, ist das Auftreten einer Allylkopplung der Beweis dafür, daß es sich um ein 2-Imidazolin handelt, das an C-2 unsubstituiert ist.

An C-5 monosubstituierte 2-Imidazoline (46a und 46b) zeigen ein komplizierteres Aufspaltungsmuster in dem genannten Bereich, da die beiden Protonen an C-4 diastereotop sind und einer unterschiedlichen chemischen Verschiebung unterliegen. Zwei Quadrupletts, bei denen jedes einzelne Signal eine Aufspaltung von J=2Hz (Allylkopplung) zeigt, lassen sich eindeutig diesen Protonen zuordnen.

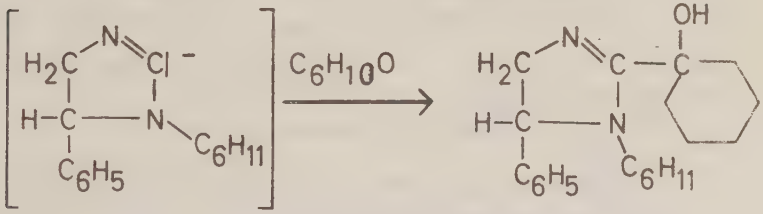
Die Anisotropie des Phenylringes an C-5 bewirkt eine Verschiebung des auf der gleichen Seite des Imidazolinringes liegenden Protons zu tieferem Feld (J_{cis} und J_{trans}=ca. 9Hz). Das Triplett bei τ=2.46(46a) und τ=3.12 (46b) zeigt das Proton an C-2 an (J_{allyl}=2Hz).
Zusätzlich wurde die Struktur durch CH-Analysen gesichert.



^{1}H-NMR - Spektrum von 1-Cyclohexyl-5-phenyl-2-imidazolin (46b) in CCl_4

M. 1,2,5-substituierte 2-Imidazoline 47

Eine Reaktion der Imidazolinanionen 44, z.B. mit Carbonylverbindungen, Säurechloriden oder Alkylhalogeniden, sollte zu an C-2 substituierten 2-Imidazolinen 47 führen. Zur Prüfung dieser Annahme wurde das Imidazolinanion 44b mit Cyclohexanon umgesetzt.



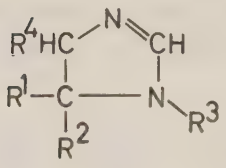
44b 47

Die Imidazolin - Anionen 44a und 44b wurden, wie auf S. 31 beschrieben, dargestellt. Bei -10°C gab man eine äquimolare Menge Cyclohexanon zu und rührte eine Stunde bei Raumtemperatur. Dann wurde mit Eisessig neutralisiert und aufgearbeitet (vgl. S. 31).
Man erhielt 47 nach Umkristallisation in 47% Ausbeute.

Im IR - Spektrum ist bei 3300cm^{-1} eine breite Absorption der Hydroxylgruppe und eine vermutlich durch Wasserstoffbrückenbindung verbreiterte und zu tieferen Wellenzahlen verschobene Absorption der C=N - Doppelbindung bei 1580cm^{-1} zu beobachten.
Das ^{1}H-NMR - Spektrum zeigt die für 1,5-disubstituierte 2-Imidazoline charakteristischen Signale (vgl. S. 34). Aus dem Fehlen einer Allylkopplung ist ersichtlich, daß es sich um ein an C-2 substituiertes 2-Imidazolin handelt.

N. 1,4,5-substituierte 2-Imidazoline

Setzt man substituierte Isocyanide mit Azomethinen um, so sollten 2-Imidazoline 48 synthetisierbar sein, die zusätzlich an C-4 einen Substituenten tragen.



48

48a: $R^1 = H$; $R^2, R^4 = C_6H_5$; $R^3 = C_6H_{11}$

48b: $R^1, R^2, R^3, R^4 = C_6H_5$

Diese Reaktion wurde am Beispiel der Umsetzung von α-lithiiertem Benzylisocyanid mit N-Benzyliden-cyclohexylamin (42b) und Benzophenonanil (42d) erprobt.

1. Darstellung von 1-Cyclohexyl-4,5-diphenyl-2-imidazolin (48a)

Die Metallierung des Benzylisocyanids und die Umsetzung mit N-Benzyliden-cyclohexylamin wurde, wie auf S. 31 beschrieben, ausgeführt. Bei -20°C wurde ein ca. 10%iger Überschuß an Methanol zugegeben. Nach Abzug der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wurde ein Teil des zurückgebliebenen Rohproduktes im Ölpumpenvakuum destilliert. Man erhielt in ca. 69% Ausbeute ein hochviskoses gelbgrünes Öl, das sich als Diastereomerengemisch von 48a erwies.

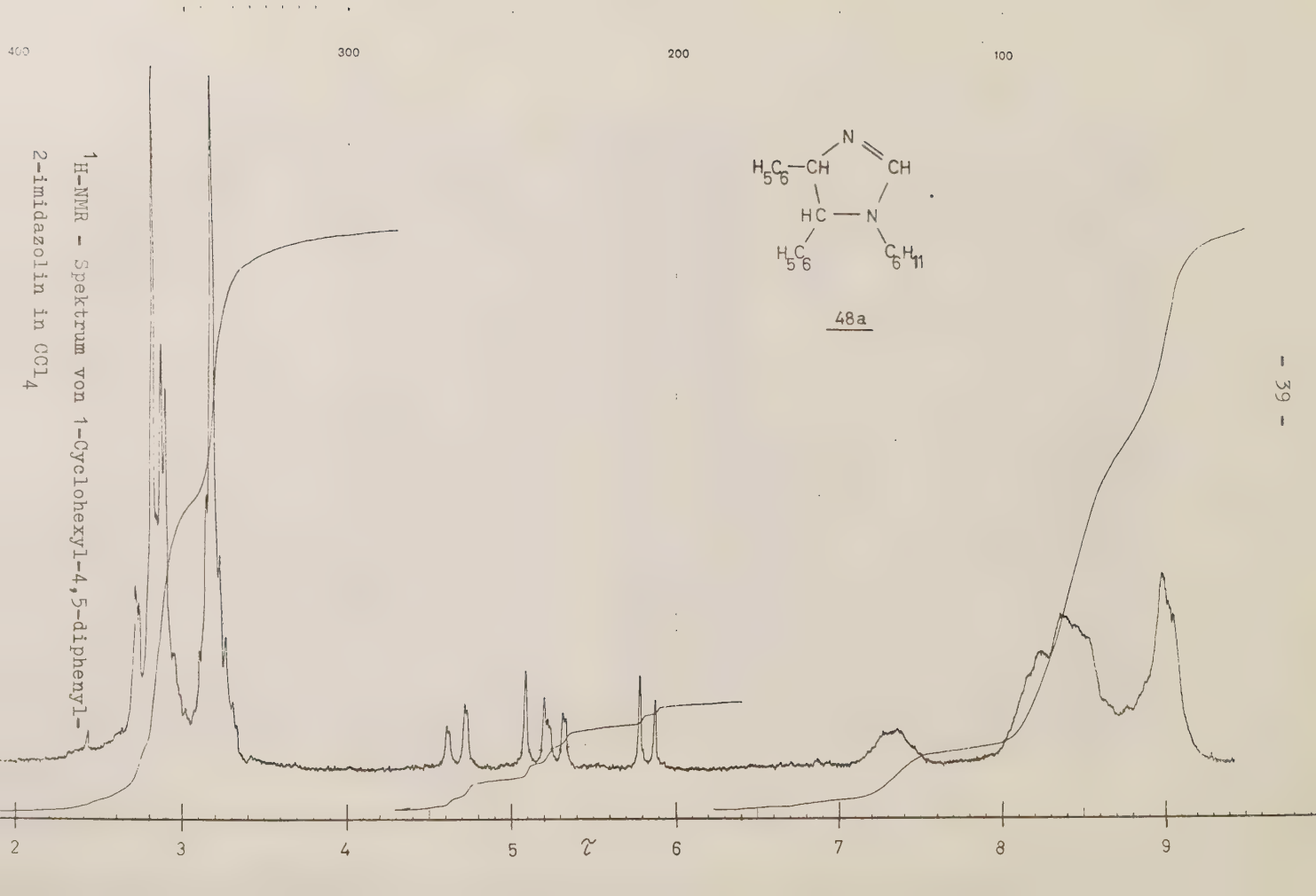
2. Charakterisierung von 1-Cyclohexyl-4,5-diphenyl-2-imidazolin (48a)

Im IR - Spektrum zeigt eine Absorption bei 1600cm^{-1} das Vorliegen einer C=N - Doppelbindung an.
Genaue Aussagen gestattet das ^{1}H-NMR - Spektrum:

Die Signale bei τ=2.8 und τ=3.16 sind den Aromaten an C-4 und C-5, die Absorptionen bei $\tau > 7$ dem Cyclohexylrest an N-1 zuzuordnen.

Die beiden Dubletts bei τ=2.73 und τ=2.87 (J=2Hz) werden von 2-H verursacht, die beiden Quadrupletts bei τ=4.67 (J=12Hz, J_{allyl}=2Hz) und τ=5.29 (J=10Hz, J_{allyl}=2Hz) von 4-H und die zwei Dubletts bei τ=5.14 (J=12Hz) und τ=5.83 (J=10Hz) von 5-H.

Da für jedes Proton am Imidazolinring je zwei Absorptionen mit gleichem Aufspaltungsmuster auftreten, liegt ein Diastereomerengemisch vor.
Aufgrund der Anisotropie der Phenylringe absorbieren die Protonen an C-4 und C-5 des Diasteriomeren mit den beiden Phenylresten in trans - Stellung bei tieferem Feld als die des anderen mit cis - ständigen Phenylgruppen.
Aus den Intensitäten der Signale bei τ=4.67 und τ=5.83 läßt sich ein trans:cis - Verhältnis von 7:5 ablesen.



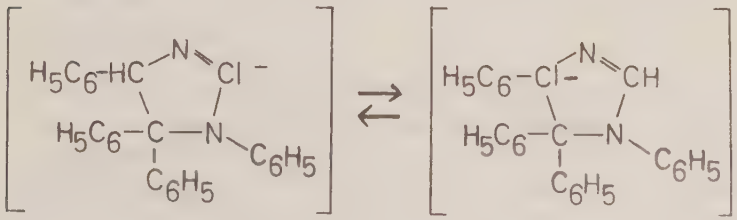
^{1}H-NMR - Spektrum von 1-Cyclohexyl-4,5-diphenyl-2-imidazolin in CCl_4

48a

2. Reaktion von Benzylisocyanid mit Benzophenonanil

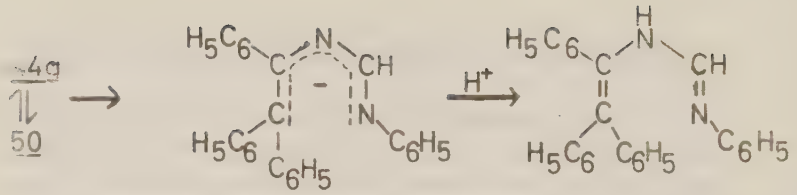
α-lithiiertes Benzylisonitril ergab mit Benzophenonanil nicht das erwartete 2-Imidazolin 48b. Man erhielt ein nicht identifizierbares Gemisch, das im wesentlichen aus nicht umgesetztem Benzophenonanil bestand.
Nach Lösen des Rohproduktes in wenig Benzol und Zugabe eines größeren Volumens Petroläther fiel ein weißer Feststoff in minimaler Menge aus.

α-lithiiertes Benzylisonitril ist ein schwächeres Nucleophil als Isocyanmethyllithium. Deshalb und wegen einer möglichen durch die Phenylgruppen bedingten sterischen Hinderung ist der nucleophile Angriff an der C=N - Doppelbindung erschwert.
Sollte dennoch auch in diesem Fall die Addition an die Imin - Doppelbindung stattfinden, so könnte auf der Stufe des Imidazolinanions 44g - möglicherweise in einer Gleichgewichtsreaktion - eine inter- oder intramolekulare Protonenwanderung von C-2 nach C-4 erfolgen. Im Anion 50 wird die negative Ladung durch die Phenylgruppe stabilisiert. Aus 50 könnte in einer elektrocyclischen Ringöffnung[39] über das Pentadienyl - Anion 51 Verbindung 52 entstehen[40].



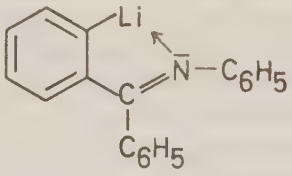
44g 50

39) N.Trong.Anh, Die Woodward-Hoffmann-Regeln und ihre Anwendung, S. 17, Verlag Chemie, Weinheim 1972.
40) Eine ähnliche Reaktion wurde in der Oxazolin-Reihe mit einer Estercarbonylfunktion an C-4 beobachtet (Vgl. 5).



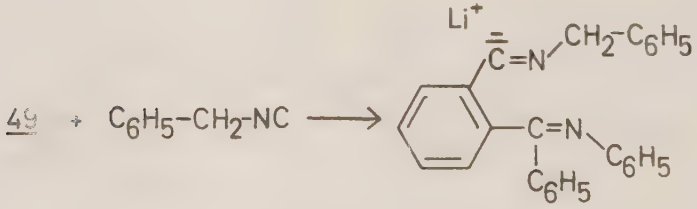
51 52

Auch die o-Metallierung an einem der beiden Phenylringe des Imin-C-Atoms durch das metallierte Isocyanid ist nicht ausgeschlossen, da sich ein durch das Stickstoffatom stabilisierter Chelat - Komplex bilden kann[41].



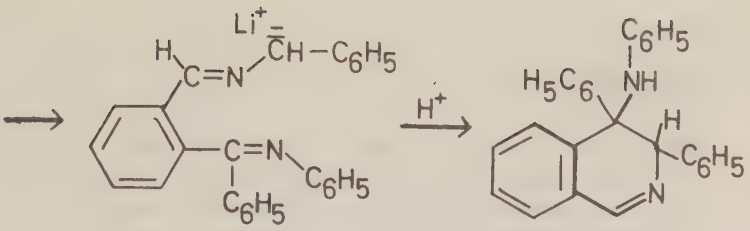
49

Das o-metallierte Azomethin könnte in einer α-Addition mit Benzylisocyanid zu 53 reagieren und nach Umprotonierung zu 54 zum 3,4H-Isochinolin 55 cyclisieren.



53

41) Zum Chelat - Effekt siehe auch: U. Schöllkopf in Methoden der organischen Chemie (Houben - Weyl), Bd. 13/1, S. 108, Thieme, Stuttgart 1971.



54 55

CH - Analyse und Molpeak im Massenspektrum des in minimaler Ausbeute isolierten weißen Feststoffes stimmen mit der Bruttoformel $C_{27}H_{23}N_2$ (MG 374.5) überein, jedoch haben alle drei Produkte diese Zusammensetzung.

Das IR - Spektrum dieses Feststoffes zeigt eine breitere Bande bei 3430cm^{-1} und eine sehr scharfe bei 3390cm^{-1}. Möglicherweise sind diese Absorptionen auf N-H - Valenzschwingungen zurückzuführen. Das Imidazolin 48b kann ausgeschlossen werden, da es in diesem Bereich keine Absorption zeigen sollte.
Eine aufgrund einer intensiven Bande bei 1600cm^{-1} anzunehmende N=C - Doppelbindung ist sowohl mit 52 als auch mit 55 vereinbar.

Das ^{1}H-NMR - Spektrum zeigt eine Serie von Absorptionssignalen im Bereich von τ=2.6 - 4.7, die sich nicht zuordnen lassen.

Ein Signal erscheint in Deutero - Chloroform bei τ=4.48. Es verschwindet und tritt bei τ=4.2 neu auf, wenn die Lösung mit D_2O geschüttelt wird. Dies weist - wie die Absorption im IR - Spektrum bei 3430cm^{-1} und 3390cm^{-1} - auf N-H hin. Die chemische Verschiebung von N-H - Protonen zeigt starke Lösungsmittelabhängigkeit (Wasserstoffbrücken, Solvatationseffekte)[42].

---

42) Vgl. 24), S. 88.

Zusammenfassung

Das "Isocyanid - Verfahren" zur Herstellung von 1-(1-Aminoalkyl)cycloalkanolen bietet die Möglichkeit, für die Tiffeneau - Demjanov - Reaktion benötigte Vorprodukte einfach aus Cycloalkanonen darzustellen.
Auf diesem Wege sind auch Aminoäthanole erhältlich, die am Aminkohlenstoff Substituenten tragen, indem man α-lithiiertes Benzyl- oder 3-Methoxy-n-propyl-isocyanid mit cyclischen Ketonen umsetzt.

Bei der Ringerweiterung von α-Tetralon und Pulegon wandert der Rest mit sp^2-hybridisiertem Kohlenstoff bevorzugt.

Azomethine (Schiff - Basen) reagieren mit α-metalliertem Methylisocyanid glatt unter Bildung von 1,5-substituierten 2-Imidazolinen.
Das Anion des 1-Cyclohexyl-5-phenyl-2-imidazolins setzt sich mit Cyclohexanon zum entsprechenden an C-2 substituierten 2-Imidazolin um.
Die Synthese 1,4,5-tri- oder tetrasubstituierter 2-Imidazoline gelingt mit α-lithiiertem Benzylisocyanid nur bei N-Benzyliden-cyclohexylamin als Azomethin.

EXPERIMENTELLER TEIL

A. Allgemeines

IR- und ^{1}H-NMR - Spektren wurden mit folgenden Geräten aufgenommen:

IR: Infrarot - Spektralphotometer IR 8 der Firma Beckmann Instruments Inc., Fullerton, California.

^{1}H-NMR: "Varian HA 60" und "Varian HA 100" der Firma Varian Associates, Palo Alto, California.

Die chemischen Verschiebungen sind in τ- Werten angegeben (Tetramethylsilan als Standard).
Für die NMR - Signale werden folgende Abkürzungen verwendet: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quadruplett), m (Multiplett), mc (bei ... zentriertes Multiplett).

Die Schmelzpunkte wurden mit einem "Schmelzpunktsapparat nach Dr. Tottoli" der Firma Büchi, Flawil, Schweiz, ermittelt. Schmelz- und Siedepunkte blieben unkorrigiert.
Die Analysen führte das Mikroanalytische Laboratorium des Organisch-Chemischen Instituts der Universität Göttingen aus.
Tetrahydrofuran wurde mit Lithiumhydrid getrocknet; alle verwendeten Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert.

B. Darstellung der Ausgangsverbindungen

1. Isocyanide

Methylisocyanid wurde nach der Phosgen - Methode[43] und Benzylisocyanid nach der Triphenylphosphin - Methode[44] hergestellt.
3-Methoxy-n-propylisonitril wurde von der Badischen Anilin und Soda Fabrik, Ludwigshafen, zur Verfügung gestellt.

2. n-Butyllithium

Als Metallierungsreagenz wurde n-Butyllithium in n-Pentan benutzt[45]. Die Molarität wurde bestimmt, indem man wiederholt eine abgemessene Menge in feuchten Äther gab, mit Wasser hydrolisierte und mit 0.1N HCl gegen Phenolphtalein titrierte.

3. Azomethine

Die eingesetzten Azomethine erhielt man aus den primären Aminen und den entsprechenden Carbonylverbindungen durch Dehydratisierung[46].

C. Apparatives

Alle Metallierungsreaktionen wurden in einer ausgeheizten Apparatur - bestehend aus 3-Hals-Kolben mit Tieftemperaturinnenthermometer, kühlbarem Tropftrichter und Gasvorstoß - unter Stickstoffatmosphäre ausgeführt. Gekühlt wurde mit einer Methanol/Trockeneis - Mischung. Gerührt wurde mit einem teflonbeschichteten Magnetkern.

---

43) I. Ugi, U. Fetzer, U. Eholzer, H. Knupfer und K. Offermann, Angew. Chem. 77, 492 (1965).
44) R. Appel, R. Kleinstück und K.-D. Ziehn, Angew.Chem. 83, 143 (1971); Angew.Chem., Int.Ed.Engl. 10, (1971).
45) J.A. Beel, J.Org.Chem. 24, 2036 (1959).
46) Organikum, S. 425, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, 10. Aufl., Berlin 1971.

D. 1-(1-Hydroxycycloalkyl)alkylisocyanide

1. (3-Hydroxy-4(8)-p-menthen-3-yl)methylisocyanid (26a)

Zur Lösung von 4.10g (0.10mol) Methylisonitril in 80ml absol. Tetrahydrofuran (im folgenden THF abgekürzt) tropfte man bei -65°C 35.7ml einer 2.8n Lösung von n-Butyl - Lithium in n-Pentan zu. Nach ca. 5min. tropfte man eine Lösung von 16.7g (0.11mol) Pulegon in 60ml absol. THF so zu, daß die Temperatur nicht über -60°C stieg. Nach ca. 10min. neutralisierte man mit 6.0g (0.10mol) Eisessig in 5ml THF und entfernte das Kühlbad. Dann goß man das Reaktionsgemisch in 150ml dest. Wasser und extrahierte dreimal mit je 100ml Äther. Man trocknete mit Magnesiumsulfat, zog das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab und destillierte im Ölpumpenvakuum. Man erhielt 9g (47%) 26a mit Sdp. 95 - 105°C/ 0.2 Torr.

IR (Film): 3440 (OH, breit), 2140 (N≡C)cm^{-1}.
^{1}H-NMR (CCl_4): τ=6.51 (s,CH_2), 8.0 und 8.31 (je s, $(CH_3)_2$), 9.1(d, J=5Hz, CH_3), 7.2 - 9.2 (Ringprotonen).

2. (1-Hydroxy-2,3,4-trihydronapht-1-yl)methylisocyanid(26b)

Man verfuhr wie bei 1. beschrieben. Eingesetzt wurden 14.6g (0.10mol) 2,3-Benzo-cyclohexanon (α-Tetralon) in 20ml THF. Das Rohprodukt wurde aus Petroläther umkristallisiert, und man erhielt 6.50g (35%) 26b mit Schmp. 77 - 78°C.

IR (KBr): 3400 (OH), 2170cm^{-1} (N≡C).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): τ=2.4 - 3.1 (m, Aryl-H), 6.45 (s, CH_2), 7.08 (s,OH, tauscht mit D_2O aus), 7.1 - 8.5 (m, Cyclohexyl-H).

$C_{12}H_{13}NO$ (187.2) Ber. C 77.00 H 7.00
Gef. C 76.90 H 6.95

3. (2-Hydroxybornan-2-yl)methylisocyanid (26c)

Man verfuhr wie bei 1. beschrieben. Eingesetzt wurden 15.2g (0.10mol) Campher in 60ml absol. THF. Das Rohprodukt enthielt neben 26c auch Bornan-2-spiro-5'-2'-oxazolin und Campher. Der Ausgangsstoff ließ sich auch in eintägiger Sublimation bei 80°C/14Torr nicht vollständig entfernen. Rohausbeute 12.1g (65%).

Campher: IR (Film): 1740cm^{-1} (C=O)
2-Oxazolin: IR (Film): 1630cm^{-1} (C=N). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): τ=3.25 (t,CH).
26c: IR (Film): 3440 (OH), 2140cm^{-1} (N≡C).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) τ=6.51 (s, CH_2),
τ=7.02 (s, CH_2),
Diastereomerenverhältnis ca. 2:1.

4. 1-(1-Hydroxycyclopentyl)-3-methoxy-n-propylisocyanid (26d)

Zur Lösung von 4.9g (50mmol) 3-Methoxy-n-propylisonitril in 40ml absol. THF tropfte man bei -65°C 17.8ml einer 2.8n Lösung von Butyllithium (50mmol). Ebenfalls bei -65°C tropfte man 4.20g (50mmol) Cyclopentanon, gelöst in 10ml absol. THF, zu und neutralisierte mit 3.0g (50mmol) Eisessig in 5ml THF. Das Reaktionsgemisch wurde in 100ml Wasser gegossen und dann dreimal mit je 100ml Äther ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels und anschließender Destillation erhielt man 2.5g (27%) 26d mit Sdp. 150 - 152°C/16Torr.

IR (Film): 3450 (OH), 2150 (N≡C), 1120cm^{-1} (C-O-C).
^{1}H-NMR (-): τ=6.2 (breit, CH), 6.46 (t, J=5Hz, CH_2), 6.7 (s, CH_3), 7.8 - 8.5 (m, CH_2 und Ring-CH_2).

5. α-(1-Hydroxycyclopentyl)benzylisocyanid (26e)

Zu einer Lösung von 2.34g (20mmol) Benzylisocyanid in 30ml absol. THF tropfte man bei -65°C 10ml einer 2n Lösung von Butyllithium (20mmol). Dann tropfte man 1.68g (20mmol) Cyclopentanon, gelöst in 10ml absol. THF, zu. Man neutralisierte bei -65°C mit 1.20g (20mmol) Eisessig, gelöst in 5ml THF, goß dann das Reaktionsgemisch in 50ml dest. Wasser, extrahierte dreimal mit je 80ml Äther, trocknete die organische Phase und zog das Solvens ab. Umkristallisation aus Petroläther ergab 1.6g (38%) 26e mit Schmp. 77 - 79°C.

IR (KBr): 3500 (OH), 2170cm^{-1} (N≡C).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): τ=2.68 (s, Aromaten-H), 5.4 (s, CH), 2.34 (m, OH und Cyclopentyl-H).

$C_{13}H_{15}NO$ (201.3) Ber. C 77.41 H 7.49
Gef. C 77.32 H 7.51

6. α-(1-Hydroxycyclohexyl)benzylisocyanid (26f)

Zur Lösung von 2.93g (25mmol) Benzylisocyanid in 30ml absol. THF tropfte man bei -65°C 12.5ml einer 2n Lösung von Butyllithium (25mmol). Dazu tropfte man 2.45g (25mmol) Cyclohexanon, gelöst in 10ml absol. THF. Man neutralisierte bei -65°C mit 1.5g (25mmol) Eisessig, gelöst in 5ml THF. Aufgearbeitet wurde, wie bei 5. beschrieben. Umkristallisation des Rohproduktes aus Petroläther ergab 2.0g (37%) 26f mit Schmp. 106 - 108°C.

IR (KBr): 3400 (OH), 2150cm^{-1} (N≡C).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): τ=2.61 (s, Aryl-H), 5.48 (s, CH_2), 8.34 (s, OH, tauscht mit D_2O aus), 8.36 - 8.6 (m, Cyclohexyl -H).

$C_{14}H_{17}NO$ (215.3) Ber. C 78.10 H 7.96
Gef. C 77.90 H 7.99

E. Vergleichspräparat

2-Isopropyliden-5-methyl-cyclohexan-1-spiro-5'-2'-oxazolin (28)

Zur Lösung von 2.05g (50mmol) Methylisocyanid in 60ml THF tropfte man bei -65°C 25ml einer 2n Lösung von Butyllithium (50mmol). Man tropfte dann 7.61g (50mmol) Pulegon, gelöst in 30ml THF, so zu, daß die Temperatur nicht über -60°C stieg. Nach ca. 30min. gab man 1.8g (55mmol) Methanol zu und zog die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab. Der Rückstand wurde im Wasserstrahlpumpenvakuum destilliert. Die Fraktion von 125 - 141°C wurde erneut destilliert. Man erhielt 2.1g(22%) 28 mit Sdp. 136 - 140°C/14Torr.

IR (Film): 1630cm^{-1} (N=C).

^{1}H-NMR (CCl_4): τ=3.21 (t, J=2Hz, CH), 6.23 und 6.57 (je q, J_{allyl}=2Hz, J_{vic}=14Hz, CH_2), 7.3 (mc, CH), 8.18 und 8.3 (je s,$(CH_3)_2$), 9.06 (d, J=6Hz, CH_3), 8.0 - 9.3 (m,Ring-CH_2), 3.37 (t, J=2Hz, CH). Diastereomeres: τ=3.37 (t, J=2Hz, CH), vermutetes Diastereomerenverhältnis: ca. 4:1.

F. 1-(α-Aminoalkyl)cycloalkanole

1. 1-(α-Aminobenzyl)cyclohexanol (17a)

Zu 0.5g (ca. 2mmol) Isocyanid 26f gab man 0.5ml ca. 36%ige wässrige HCl. Man ließ ca. einen Tag bei Raumtemp. stehen und erhitzte ca. 2 h auf dem Wasserbad, wobei die Lösung eingedampft wurde. Man nahm mit 10ml wässriger ca. 2n NaOH auf und extrahierte dreimal mit je 30ml Äther. Man trocknete die organische Phase über Magnesiumsulfat, zog das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab und erhielt 0.4g (84%) 17a (nicht analysenreines Öl).

IR (Film): 3400 (OH), 3310cm^{-1} (NH).
^{1}H-NMR (CCl_4): τ=2.8 (n, Aryl-H), 6.42 (s, CH), 7.36 (s, NH_2 und OH, tauscht mit D_2O aus), 8.2 - 9.2 (m, Cyclohexyl-H).

2. 1-(α-Aminobenzyl)cyclopentanol (17b)

Zu 1.0g (ca. 5mmol) Isocyanid 26f gab man 5ml einer methanolischen ca. 5n HCl - Lösung. Nach ca. 20 h dampfte man den Alkohol auf dem Wasserbad ab, nahm mit 10ml wässriger ca. 2n Natronlauge auf und extrahierte dreimal mit je 30ml Äther. Nach Trocknung mit Magnesiumsulfat und Abziehen des Solvens erhielt man 0.72g (75%) 17b mit Schmp. 88 - 92°C.

IR (kBr): 3390 (scharf, NH), 3300 (NH), 3200cm^{-1} (OH, sehr breit, Wasserstoffbrücken).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): τ=2.63 (m, Aryl-H), 6.1 (s, CH), 7.97 (s, OH und NH_2, tauscht mit D_2O aus), 7.9 - 9.0 (m, Cyclopentyl-H).

Das Produkt war nicht analysenrein.

G. Umlagerungsversuche

1. Umlagerungsversuch mit (3-Hydroxy-4(8)-p-menthen-3-yl)methylisocyanid (26a)

Man löste 4.9g (25.6mmol) 26a in 30ml Methanol und gab 2ml ca. 36%ige wässrige HCl zu. Man ließ zwei Tage bei Raumtemp. stehen und tropfte dann unter Eiskühlung eine Lösung von 2.6g (38mmol) Natriumnitrit in 30ml Wasser zu. Man ließ drei Tage bei Raumtemp. stehen, neutralisierte mit festem Natriumhydrogencarbonat und extrahierte mit Äther. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat und Abziehen des Solvens erhielt man 3.25g (77%) Rohprodukt. Digerieren mit Petroläther ergab weiße Kristalle 3-Isopropyliden-6-methyl-cycloheptanon (33) mit Schmp. 106 - 108°C.

IR (KBr): $1695cm^{-1}$ (C=O).
^{1}H-NMR (CCl_4): τ=6.0 (s, breit, CH_2), 8.59 (s, CH_3), 8.61 (s, CH_3), 8.98 (d, J=5Hz, CH_3).

Die Verbindung war nicht analysenrein.

2. Umlagerungsversuch mit (1-Hydroxy-2,3,4-trihydronapht-1-yl)methylisocyanid (26b)

3g 26b wurden in 20ml Methanol gelöst und mit 2ml ca. 36%iger wässriger HCl versetzt. Man tropfte unter Eiskühlung eine Lösung von 1.7g Natriumnitrit in 10ml Wasser zu und ließ drei Tage bei Raumtemp. stehen. Man neutralisierte mit festem Natriumhydrogencarbonat und extrahierte das Rohprodukt mit Äther. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat zog man das Lösungsmittel ab und chromatographierte über eine ca. 80cm lange Säule mit 200g Kieselgel (0.02 - 0.04mm). Als Laufmittel wurde Äther verwendet. Die erste Fraktion enthielt die umgelagerten Ketone 2,3-Benzo-cycloheptanon (34a) und 3,4-Benzo-cycloheptanon (34b). Sie wurden anhand der Absorptionen im IR - Spektrum bei $1705cm^{-1}$ und $1680cm^{-1}$ identifiziert. Ein NMR - Spektrum wurde nicht aufgenommen.

3. Umlagerungsversuch mit 1-(1-Hydroxycyclopentyl)-3-methoxy-n-propylisocyanid (26d)

2g (11mmol) Isocyanid 26d löste man in 5ml Methanol und gab 1ml ca. 36%ige wässrige HCl zu. Nach ca. 6 h tropfte man unter Eiskühlung eine Lösung von 1.13g (16mmol) Natriumnitrit in 10ml Wasser zu. Man ließ einen Tag bei Raumtemp. stehen, neutralisierte und extrahierte das Produkt mit Äther. Nach Trocknung und Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt destilliert. Man erhielt 0.5g (29%) sauberes 2-(2-Methoxyäthyl)-cyclohexanon (14a) mit Sdp. 115 - 125°C/16Torr.

IR (Film): 1705 (C=O), 1105cm^{-1} (C-O-C).
^{1}H-NMR (CCl_4): τ=6.73 (q, J=6Hz, CH_2), 6.78 (s, CH_3), 7.51 - 9.2 (m, übrige H).

Das Produkt war nicht analysenrein.

4. Umlagerungsversuch mit 1-(α-Aminobenzyl)cyclohexanol (17a)

Man löste 0.4g 17a in 10ml Wasser und gab 1ml Eisessig zu. Unter Eiskühlung tropfte man eine Lösung von 0.2g Natriumnitrit in 5ml Wasser zu. Man ließ einen Tag bei Raumtemp. stehen, neutralisierte dann mit festem Natriumhydrogencarbonat und extrahierte das Rohprodukt mit Äther. Die organische Phase wurde getrocknet und das Solvens abgezogen. Man erhielt verunreinigtes 1-(α-Hydroxybenzyl)cyclohexanol.

IR (Film): 3400cm^{-1} (OH, Wasserstoffbrücken).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): τ=2.7 (s, breit, Aryl-H), 5.55 (s, CH), 7.24 (OH), 8.5 (mc, Cyclohexyl-H).

5. Umlagerungsversuch mit 1-(α-Aminobenzyl)cyclopentanol (17b)

Man löste 0.3g 17b in 10ml Wasser und tropfte unter Eiskühlung eine Lösung von 0.3g Natriumnitrit in 10ml Wasser zu. Man ließ einen Tag bei Raumtemp. stehen, neutralisierte dann mit festem Natriumhydrogencarbonat und arbeitete auf, wie unter 4. beschrieben. Man erhielt ein Gemisch aus 1-(α-Hydroxybenzyl)cyclopentanol und 2-Phenylcyclohexanon (14b).

IR (Film): 3450 (OH, breit), 1705cm^{-1} (C=O).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): τ=2.7 (mc, Aryl-H), 5.47 (s, CH), 7.2 (s, OH), 7.35 (m, Ring-H). Schüttelt man mit D_2O, verschwindet das Signal bei τ=7.2, und es tritt ein neues Signal bei τ=5.35 (t) auf.

H. 2-Imidazoline

1. 1,5-Diphenyl-2-imidazolin (46a)

Zur Lösung von 1.03g (25mmol) Methylisocyanid in 50ml absol. THF tropfte man bei -65°C 15.6ml einer 1.6n Lösung von Butyllithium (25mmol). Nach ca. 5 min. ließ man eine Lösung von 4.5g (25mmol) N-Benzylidenanilin in 40ml absol. THF zutropfen. Man rührte 10 min. bei -65°C und neutralisierte dann mit 1.5g (25mmol) Eisessig in 5ml absol. THF (um das Ausfrieren zu verhindern). Man goß in 150ml dest. Wasser und extrahierte dreimal mit je 100ml Äther. Man trocknete die organische Phase über Magnesiumsulfat und zog das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab. Das Rohprodukt kristallisierte nach kurzer Zeit durch. Man erhielt 2.9g (52%) 46a mit Schmp. 109 - 111°C (aus Cyclohexan).

IR (KBr): 1600cm^{-1} (C=N).
^{1}H-NMR (CCl_4): τ=2.46 (t, J=2Hz, CH), 2.7 - 3.4 (m, Aryl-H), 5.04 (q, J=8Hz, CH), 5.65 und 6.32 (je Oktett, J_{allyl}=2Hz, J=8Hz, CH).

$C_{15}H_{14}N_2$ (222.3) Ber. C 81.05 H 6.35
Gef. C 81.11 H 6.31

2. 1-Cyclohexyl-5-phenyl-2-imidazolin (46b)

Zur Lösung von 2.46g (60mmol) Methylisocyanid in 80ml absol. THF tropfte man bei -65°C 30ml einer 2n Lösung von Butyllithium (60mmol). Dann ließ man eine Lösung von 11.16g (60mmol) N-Benzyliden-cyclohexylamin in 30ml absol. THF zulaufen. Die Kühlung wurde entfernt, und bei -10°C gab man 2.2g (ca. 66mmol) Methanol zu. Die Lösungsmittel wurden abgezogen, der Rückstand mit 20ml dest. Wasser aufgenommen und dreimal mit je 50ml Äther ausgeschüttelt. Man trocknete die Ätherphase

über Magnesiumsulfat und erhielt nach Abziehen des Lösungsmittels 14g Rohprodukt. Man destillierte 4.0g davon und erhielt als zweite Fraktion 3.0g (77%) 46b mit Sdp. 130 - 150°C/0.05Torr. Das Produkt kristallisierte nach kurzer Zeit. Schmp. 61 - 63°C (aus Essigester).

IR (KBr): 1600cm^{-1} (C=N).
^{1}H-NMR (CCl_4): τ=2.76 (m, Aryl-H), 3.12 (t, J=2Hz, CH), 5.5 (q, J=9Hz, CH), 5.9 und 6.58 (je Oktett, J_{allyl}=2Hz, J=9Hz, CH_2), 7.26 (m, breit, CH), 8.0 - 9.2 (m, Cyclohexyl-H).

$C_{15}H_{20}N_2$ (228.3)	Ber.	C 78.92	H 8.83
	Gef.	C 78.76	H 8.62

3. Cyclohexan-spiro-5'-(1'-phenyl-2'-imidazolin) (46c)

Zur Lösung von 1.23g (30mmol) Methylisocyanid in 30ml absol. THF tropfte man bei -65°C 15ml einer 2n Lösung von Butyllithium (30mmol). Man ließ eine Lösung von 5.19g (30mmol) Cyclohexanonanil in 20ml absol. THF zutropfen, entfernte die Kühlung und setzte bei -20°C 1.1g (ca. 33mmol) Methanol zu. Die Lösungsmittel wurden abgezogen und der Rückstand mit 10ml dest. Wasser aufgenommen. Man extrahierte dreimal mit je 30ml Äther, trocknete die organische Phase über Magnesiumsulfat und entfernte das Solvens am Rotationsverdampfer. Als Rohprodukt blieben 5.7g braunes Öl zurück. Man kristallisierte 2.4g Rohprodukt zweimal aus Cyclohexan um und erhielt o.5g (18%) 46c mit Schmp. 88 - 89°C.

IR (KBr): 1600cm^{-1} (C=N).
^{1}H-NMR (CCl_4): τ=2.6 - 3.04 (m, Aryl-H), 3.1 (t, J=ca.2Hz, CH), 6.29 (d, J=ca. 2Hz, CH_2), 7.9 - 9.1 (m, Cyclohexyl-H),

$C_{14}H_{18}N_2$ (214.3)	Ber.	C 78.47	H 8.88
	Gef.	C 78.54	H 8.36

4. 1,5,5-Triphenyl-2-imidazolin (46d)

Zur Lösung von 0.62g (15mmol) Methylisocyanid in 30ml absol. THF tropfte man bei -65°C 7.5ml einer 2n Lösung von Butyllithium (15mmol). Man ließ 3.85g (15mmol) Benzophenonanil in 30ml absol. THF bei -65°C zulaufen. Nach 3 min. entfernte man die Kühlung, gab bei -20°C 0.54g (17mmol) Methanol zu und zog die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab. Den Rückstand nahm man mit 20ml dest. Wasser auf, gab 50ml Äther zu und filtrierte beide Phasen.
Man extrahierte noch zweimal mit je 50ml Äther, trocknete den Extrakt mit Magnesiumsulfat und zog das Solvens ab.

Den abfiltrierten Feststoff und den Rückstand der Ätherphase vereinigte man und digerierte mit wenig Äther (zweimal). Den zurückgebliebenen, abfiltrierten Feststoff kristallisierte man aus Cyclohexan um. Man erhielt 1.4g (31%) 46d mit Schmp. 143 - 145°C.

IR (KBr): 3000 (CH), 2920 (CH), 2880 (CH)cm^{-1}, 1600cm^{-1} (C=N, breit).

^{1}H-NMR (CCl_4): τ=2.5 - 3.4 (m, Aryl-H und CH), 5.5 (d, J=2Hz, CH_2).

$C_{21}H_{18}N_2$ (298.4) Ber. C 84.53 H 6.08
Gef. C 84.50 H 6.01

5. 1-(1-Cyclohexyl-5-phenyl-2-imidazolin-2-yl)-1-cyclohexanol (47)

Zur Lösung von 0.82g (20mmol) Methylisocyanid in 30ml absol. THF tropfte man bei -65°C 10ml einer 2n Lösung von Butyllithium (20mmol). Dazu ließ man eine Lösung von 3.74g (20mmol) N-Benzyliden-cyclohexylamin in 20ml absol. THF laufen, entfernte die Kühlung und gab bei -10°C 1.96g (20mmol) Cyclohexanon in 5ml absol. THF zu. Man rührte 40 min. bei Raumtemp.,

neutralisierte mit 1.2g (20mmol) Eisessig in 5ml THF und zog die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab. Der Rückstand wurde mit 20ml dest. Wasser aufgenommen. Man extrahierte dreimal mit je 50ml Äther. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvens abgezogen. Man kristallisierte den Rückstand aus Äthanol um und erhielt 3.1g (47%) 47 mit Schmp. 140 - 142°C.

IR (KBr): 3300 (OH, breit, Wasserstoffbrücken), 1580cm^{-1} (C=N).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): τ=2.75 (m, Aryl-H), 5.26 (q, J=11Hz), 5.89 (q, J=11Hz), 6.52 (q, J=7Hz), 7.9 - 9.2 (m, Cyclohexyl-H).

$C_{21}H_{30}N_2O$ (326.5) Ber. C 77.25 H 9.26
Gef. C 77.16 H 9.20

6. 1-Cyclohexyl-4,5-diphenyl-2-imidazolin (48a)

Zur Lösung von 2.93g (25mmol) Benzylisocyanid in 30ml absol. THF tropfte man bei -65°C 12.5ml einer 2n Lösung von Butyllithium (25mmol). Nach 10 min. ließ man 4.68g (25mmol) N-Benzyliden-cyclohexylamin in 20ml absol. THF zulaufen. Man entfernte die Kühlung, gab bei -20°C 1,5ml Methanol zu und zog die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab. Man erhielt 7.5g Rohprodukt. Davon destillierte man 3.2g und erhielt als zweite Fraktion 2.20g (69%) hochviskoses gelbliches Öl mit Sdp. 170 - 175°C/0.01Torr.

IR (Film): 1600cm^{-1} (C=N).

^{1}H-NMR (CCl_4): τ=2.8 und 3.16 (je m, Aryl-H), 7.34 (m, breit, CH), 8.0 - 9.2 (m, Cyclohexyl-H).

trans-Isomeres: τ=2.73 (d, J=2Hz, CH), 4.67 (q, J_{allyl}=2Hz, J=12Hz), 5.14 (d, J=12Hz).

cis-Isomeres: τ=2.87 (d, J=2Hz), 5.29 (q, J_{allyl}=2Hz, J=10hz), 5.83 (d, J=10Hz).

Aus dem NMR - Spektrum läßt sich entnehmen, daß die Diastereomeren etwa im Verhältnis 7:5 vorliegen.

Die Substanz konnte nicht analysenrein erhalten werden.

7. Umsetzung von Benzylisocyanid mit Benzophenonanil

Zur Lösung von 2.34g (20mmol) Benzylisocyanid in 30ml absol. THF tropfte man bei -65°C 10ml einer 2n Lösung von Butyllithium (20mmol). Man ließ eine Lösung von 5.14g (20mmol) Benzophenonanil in 20ml THF zulaufen, rührte 1 h bei -65°C, entfernte die Kühlung und gab bei +10°C (nach ca. 30 weiteren min.) 50ml dest. Wasser zu. Man extrahierte dreimal mit je 60ml Äther, trocknete den Extrakt mit Magnesiumsulfat und zog das Solvens ab. Das Rohprodukt wurde in 5ml Benzol gelöst und langsam unter Rühren in 150ml Petroläther gegossen. Ein weißer Feststoff fiel in minimaler Menge aus.
Bei der Schmelzpunktbestimmung tritt bei 209 - 225°C Zersetzung ein.

IR (KBr): 3430 (NH), 3390 (spitz, NH), 2930 (CH, schwach), 2870 (CH, schwach), 1600cm^{-1} (C=N, intensiv).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): τ=2.5 - 4.7 (Serie von nicht zuzuordnenden Signalen).
Schüttelt man die Lösung mit D_2O, verschwindet eine Absorption bei τ=4.48, und eine neue tritt bei τ=4.2 auf.

MS : m/e=374 (Molpeak)

$C_{27}H_{22}N_2$ (374.5)	Ber.	C	86.59	H	5.92
	Gef.	C	86.40	H	6.07

Lebenslauf

Am 12. September 1947 wurde ich, Peter Böhme, als zweites Kind des Gerichtsassessors Otto Böhme und seiner Ehefrau Erika, geb. Ziem, in Wildemann/Harz geboren.
Von 1954 bis 1958 besuchte ich die Volksschule Bürgerstraße, ab 1958 das neusprachliche und mathematisch - naturwissenschaftliche Gymnasium "Hoffmann-von-Fallersleben-Schule" in Braunschweig. Als Austauschschüler verbrachte ich das Jahr von August 1963 bis August 1964 an der Queen Anne High School in Seattle, Washington, U.S.A..
Am 13. September 1966 bestand ich das Abitur an der Hoffmann-von-Fallersleben-Schule, neusprachlicher Zweig.

Im Wintersemester 1966 begann ich mit dem Studium der Chemie an der Universität Göttingen, wo ich am 3. Februar 1970 die Diplomchemiker - Vorprüfung bestand.
Anschließend fertigte ich unter der Leitung von Prof. Dr. U. Schöllkopf am Organisch - Chemischen Institut der Universität Göttingen die Diplomarbeit an.
Am 9. Juli 1971 bestand ich das Diplomchemiker - Hauptexamen und arbeitete seitdem - ebenfalls unter der Leitung von Prof. Dr. U. Schöllkopf - an meiner Dissertation.

Seit September 1971 bin ich mit der Volksschullehrerin Barbara Böhme, geb. Kuse, verheiratet.

Ich besitze die deutsche Staatsbürgerschaft.